

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年9月20日 (20.09.2001)

PCT

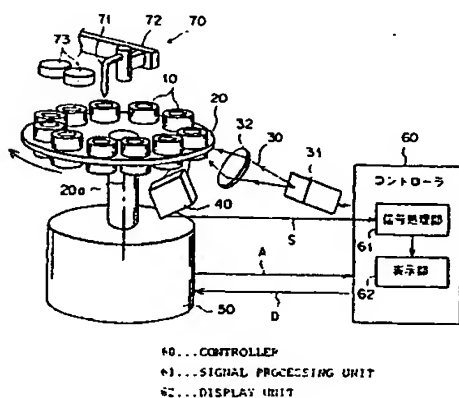
(10) 国際公開番号
WO 01/69207 A1

- (51) 国際特許分類⁷: G01N 21/27, 35/04 [JP/JP]: 〒250-0123 神奈川県南足柄市中沼210番地 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01998
- (22) 国際出願日: 2001年3月14日 (14.03.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-73689 2000年3月16日 (16.03.2000) JP
特願2000-149415 2000年5月22日 (22.05.2000) JP
特願2001-30445 2001年2月7日 (07.02.2001) JP
特願2001-49681 2001年2月26日 (26.02.2001) JP
- (72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 納谷 昌之 (NAYA, Masayuki) [JP/JP]. 久保 隆 (KUBO, Takashi) [JP/JP]. 小倉信彦 (OGURA, Nobuhiko) [JP/JP]. 森 信文 (MORI, Nobufumi) [JP/JP]: 〒258-0023 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士写真フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 柳田征史, 外(YANAGIDA, Masashi et al.): 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-20 BENEX S-1 7階、柳田国際特許事務所 Kanagawa (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士写真フイルム株式会社 (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) (81) 指定国 (国内): US.

[続葉有]

(54) Title: MEASURING METHOD AND INSTRUMENT UTILIZING TOTAL REFLECTION ATTENUATION

(54) 発明の名称: 全反射減衰を利用した測定方法および装置



(57) Abstract: A measuring instrument utilizing total reflection attenuation and comprising measuring units (10) each provided with a dielectric block, a metallic film formed on one side of the dielectric block, and a sample holding mechanism, a support (20) supporting the measuring units (10), support drive means (50) for moving the support (20), a light source (31), an optical system (32) for illuminating the measuring units (10) with a light beam (30) from the light source (31) during the movement of the support (20), and a measurement unit having optical sensing means (40) for measuring the intensity of the light beam (30) totally reflected from the interface between the dielectric block and the metallic film so as to examine the state of surface plasmon resonance, whereby multiple samples are measured in a short time.

(57) 要約:

誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された金属膜、および試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニット(10)を支持体(20)に支持させ、この支持体(20)を支持体駆動手段(50)によって移動させ、この移動にともなって複数の測定ユニット(10)を、光源(31)から発せられた光ビーム(30)を照射する光学系(32)と、上記誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射した光ビーム(30)の強度を測定して、表面プラズモン共鳴の状態を検出する光検出手段(40)とからなる測定部に順次送るようにした全反射減衰を利用した測定装置は、多数の試料を短時間で測定可能である。

WO 01/69207 A1



(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

全反射減衰を利用した測定方法および装置

技術分野

本発明は、表面プラズモンの発生を利用して試料中の物質を定量分析する表面プラズモン共鳴測定装置等の、全反射減衰を利用した測定装置に関するものである。

また本発明は、上述のような全反射減衰を利用した測定装置の中でも特に、多数の試料についての測定を短時間で行ない得るようにした全反射減衰を利用した測定装置に関するものである。

また本発明は、このような全反射減衰を利用した測定装置を用いる測定方法に関するものである。

背景技術

金属中においては、自由電子が集団的に振動して、プラズマ波と呼ばれる粗密波が生じる。そして、金属表面に生じるこの粗密波を量子化したものは、表面プラズモンと呼ばれている。

従来より、この表面プラズモンが光波によって励起される現象を利用して、試料中の物質を定量分析する表面プラズモン共鳴測定装置が種々提案されている。そして、それらの中で特に良く知られているものとして、Kretschmann配置と称される系を用いるものが挙げられる（例えば特開平6-167443号参照）。

上記の系を用いる表面プラズモン共鳴測定装置は基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる金属膜と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射条件となり、かつ、表面プラズモン共鳴条件を含む種々の入射角が得られるように入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

なお上述のように種々の入射角を得るためには、

- (1) 比較的細い光ビームを偏向させて界面に入射させる。
 - (2) 光ビームに種々の角度で入射する成分が含まれるように、比較的太い光ビームを上記界面で収束するように入射させる。
- の2通りの手法を用いることができる。

前者の手法による場合は、光ビームの偏向にともなって反射角が変化する光ビームを、光ビームの偏向に同期移動する小さな光検出器によって検出したり、反射角の変化方向に沿って延びるエリアセンサによって検出することができる。一方後者の手法による場合は、種々の反射角で反射した各光ビームを全て受光できる方向に延びるエリアセンサによって検出することができる。なお、特開平1-138443号には、この後者の手法を採用した装置の一例が示されている。

上記構成の表面プラズモン共鳴測定装置において、光ビームを金属膜に対して全反射角以上の特定入射角 θ_{SP} で入射させると、該金属膜に接している試料中に電界分布をもつエバネッセント波が生じ、このエバネッセント波によって金属膜と試料との界面に表面プラズモンが励起される。エバネッセント光の波数ベクトルが表面プラズモンの波数と等しくて波数整合が成立しているとき、両者は共鳴状態となり、光のエネルギーが表面プラズモンに移行するので、誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射した光の強度が鋭く低下する。この光強度の低下は、一般に上記光検出手段により暗線として検出される。

なお上記の共鳴は、入射ビームがp偏光のときにだけ生じる。したがって、光ビームがp偏光で入射するように予め設定しておく必要がある。

この全反射減衰(ATR)が生じる入射角 θ_{SP} より表面プラズモンの波数が分かると、試料の誘電率が求められる。すなわち表面プラズモンの波数を K_{SP} 、表面プラズモンの角周波数を ω 、 c を真空中の光速、 ϵ_m と ϵ_s をそれぞれ金属、試料の誘電率とすると、以下の関係がある。

【数1】

$$K_{SP}(\omega) = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m(\omega) \epsilon_s}{\epsilon_m(\omega) + \epsilon_s}}$$

試料の誘電率 ϵ_s が分かれば、所定の校正曲線等に基づいて試料中の特定物質の濃度が分かるので、結局、上記反射光強度が低下する入射角（全反射減衰角） θ_{SP} を知ることにより、試料中の特定物質を定量分析することができる。

また、全反射減衰（ATR）を利用する類似のセンサーとして、例えば「分光研究」第47巻 第1号（1998）の第21～23頁および第26～27頁に記載がある漏洩モードセンサーも知られている。この漏洩モードセンサーは基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層と、このクラッド層の上に形成されて、試料に接触させられる光導波層と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを上記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックとクラッド層との界面で全反射条件が得られ、かつ光導波層での導波モードの励起による全反射減衰が生じ得るように種々の角度で入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して導波モードの励起状態、つまり全反射減衰状態を検出する光検出手段とを備えているものである。

上記構成の漏洩モードセンサーにおいて、光ビームを誘電体ブロックを通してクラッド層に対して全反射角以上の入射角で入射させると、このクラッド層を透過した後に光導波層においては、ある特定の波数を有する特定入射角の光のみが導波モードで伝搬するようになる。こうして導波モードが励起されると、入射光のほとんどが光導波層に取り込まれるので、上記界面で全反射する光の強度が鋭く低下する全反射減衰が生じる。そして導波光の波数は光導波層の上の試料の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角を知ることによって、試料の屈折率や、それに関連する試料の特性を分析することができる。

なおこの漏洩モードセンサーにおいても、光ビームをクラッド層に対して種々の入射角で入射させるためには、前述した2通りの手法を用いることができる。

また、上述した表面プラズモン共鳴測定装置や漏洩モードセンサーは、創薬研究分野等において、所定のセンシング物質に結合する特定物質を見いだすランダムスクリーニングに使用されることがある。この場合には前記薄膜層（表面プラズモン共鳴測定装置の場合は金属膜であり、漏洩モード測定装置の場合はクラッ

ド層および光導波層)上に被測定物質としてセンシング物質を固定し、該センシング物質上に被検体を含む試料液を滴下し、所定時間が経過する毎に前述の全反射減衰角 θ_{SP} を測定している。

試料液中の被検体がセンシング物質と結合するものであれば、この結合によりセンシング物質の屈折率が時間経過に伴って変化する。したがって、所定時間経過毎に全反射減衰角 θ_{SP} を測定し、その値に基づいて被検体とセンシング物質の結合状態を測定し、その結果に基づいて被検体がセンシング物質と結合する特定物質であるか否かを判定することができる。このような特定物質とセンシング物質との組み合わせとしては、例えば抗原と抗体とが挙げられ、そのようなものに関する具体的な測定としては、一例として、センシング物質をウサギ抗ヒト IgG 抗体とし、被検体中のヒト IgG 抗体との結合の有無検出とその定量をする測定が挙げられる。

なお、被検体とセンシング物質の結合状態を測定するためには、必ずしも全反射減衰角 θ_{SP} の角度そのものを検出する必要はない。例えばセンシング物質に試料液を添加し、その後の全反射減衰角 θ_{SP} の角度変化量を測定して、その角度変化量の大小に基づいて結合状態を測定することもできる。

ところで、従来提供されている上記表面プラズモン共鳴測定装置や漏洩モードセンサー等の全反射減衰を利用した測定装置においては、多数の試料について測定する場合、測定に長時間を要するという問題が認められる。特に、例えば抗原抗体反応や化学反応等に伴う試料性状の変化を検出するために、1つの試料について時間間隔をおいて何回か測定を行なう場合には、その1つの試料に関する測定が終了しなければ新しい試料の測定に入れず、試料全体の測定に非常に長い時間を要してしまう。

本発明は上記の事情に鑑みて、多数の試料についての測定を短時間で行なうことができる、全反射減衰を利用した測定装置を提供することを第1の目的とする。

また本発明は、特に1つの試料について時間間隔をおいて何回かの測定を行なう場合に、多数の試料についての測定を短時間で能率的に行なうことができる、全反射減衰を利用した測定方法を提供することを第2の目的とする。

他方、従来提供されている表面プラズモン共鳴測定装置においては、光ビーム

を、誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角が得られるようにするために、上記（１）に記載のように光ビームを収束光状態で誘電体ブロックに入射させた場合、測定値に大きなバラツキが生じることがある。このバラツキは、具体的には前述した暗線の検出位置のバラツキとなって現れる。

この問題は、漏洩モードセンサーにおいて、光ビームをクラッド層に対して種々の入射角で入射させるために、前記（１）の手法を用いた場合にも、同様に認められるものである。

本発明は上記の事情に鑑みて、光ビームを収束光状態で誘電体ブロックに入射させる構成を有する全反射減衰を利用した測定装置において、測定値に大きなバラツキが生じることを防止して、測定精度を高めることを第３の目的とする。

また本発明は、上記構成の全反射減衰を利用した測定装置を用いる測定方法において、同様に測定精度を高めることを第４の目的とする。

発明の開示

上記第１の目的を達成するための本発明による１つの全反射減衰を利用した測定装置は、

前述したとような誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された薄膜膜、およびこの薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなることを特徴とするものである。

また、上記第 1 の目的を達成するための本発明による別の全反射減衰を利用した測定装置は、

誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された薄膜層、この薄膜層の表面上に配されて試料中の特定成分と相互作用を生じるセンシング物質、およびこのセンシング物質の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなることを特徴とするものである。

また、上記第 1 の目的を達成するための本発明によるさらに別の全反射減衰を利用した測定装置は、特に前述の表面プラズモン共鳴による全反射減衰を利用して測定を行なうように構成されたものであり、

誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された金属膜からなる薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件およ

び種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなることを特徴とするものである。

また、上記第1の目的を達成するための本発明によるもう1つの全反射減衰を利用した測定装置も、上記と同様に表面プラズモン共鳴による全反射減衰を利用して測定を行なうように構成されたものであり、

誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された金属膜からなる薄膜層、この薄膜層の表面上に配されて試料中の特定成分と相互作用を生じるセンシング物質、およびこのセンシング物質の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなることを特徴とするものである。

また、上記第1の目的を達成するための本発明によるさらに別の全反射減衰を利用した測定装置は、特に前述の光導波層における導波モードの励起による全反射減衰を利用して測定を行なうように構成されたものであり、

誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層並びにその上に形成された光導波層からなる薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッ

ド層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、
前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モードの励起による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなることを特徴とするものである。

また、上記第1の目的を達成するための本発明によるもう1つの全反射減衰を利用した測定装置も、上記光導波層における導波モードの励起による全反射減衰を利用して測定を行なうように構成されたものであり、

誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層並びにその上に形成された光導波層からなる薄膜層、この薄膜層の表面上に配されて試料中の特定成分と相互作用を生じるセンシング物質、およびこのセンシング物質の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、
前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モードの励起による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなることを特徴とするものである。

なお、上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、例えば前記光学系および光検出手段が静止状態に保たれるものとされ、前記駆動手段が、前記支持体を移動させるものとされる。

その場合、前記支持体は、回転軸を中心とする円周上に前記複数の測定ユニットを支持するターンテーブルであり、また前記駆動手段は、このターンテーブル

を間欠的に回動させるものであることが望ましい。またこの場合、前記支持体として、前記複数の測定ユニットを直線的に1列に並べて支持するものを用い、前記駆動手段として、この支持体を前記複数の測定ユニットの並び方向に間欠的に直線移動させるものを適用してもよい。

一方、上記とは反対に、前記支持体が静止状態に保たれるものであり、前記駆動手段が、前記光学系および光検出手段を移動させるものであっても構わない。

その場合、前記支持体は、円周上に前記複数の測定ユニットを支持するものであり、前記駆動手段は、前記光学系および光検出手段を、前記支持体に支持された複数の測定ユニットに沿って間欠的に回動させるものであることが望ましい。またこの場合、前記支持体として、前記複数の測定ユニットを直線的に1列に並べて支持するものを用い、前記駆動手段として、前記光学系および光検出手段を、前記支持体に支持された複数の測定ユニットに沿って間欠的に直線移動させるものを適用してもよい。

他方、前記駆動手段が、その回動軸を支承するところが軸受けを有するものである場合、この駆動手段は、該回動軸を一方向に回動させて前記複数の測定ユニットに対する一連の測定が終了したならば、この回動量と同量だけ該回動軸を他方向に戻してから、次回の一連の測定のためにこの回動軸を前記一方向に回動させるように構成されることが望ましい。

また上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、前記複数の測定ユニットが連結部材により1列に連結されてユニット連結体を構成し、前記支持体が、このユニット連結体を支持するように構成されていることが望ましい。

また上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、前記支持体に支持されている複数の測定ユニットの各試料保持機構に、自動的に所定の試料を供給する手段が設けられることが望ましい。

さらに上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、前記測定ユニットの誘電体ブロックが前記支持体に固定され、測定ユニットの薄膜層および試料保持機構が一体化されて測定チップを構成し、この測定チップが上記誘電体ブロックに対して交換可能に形成されていることが望

ましい。

そして、このような測定チップを適用する場合は、この測定チップを複数収納したカセットと、このカセットから測定チップを1つずつ取り出して、前記誘電体ブロックと組み合う状態に供給するチップ供給手段とが設けられることが望ましい。

あるいは、測定ユニットの誘電体ブロック、薄膜層および試料保持機構が一体化されて測定チップを構成し、この測定チップが前記支持体に対して交換可能に形成されてもよい。

測定チップをそのような構成とする場合は、この測定チップを複数収納したカセットと、このカセットから測定チップを1つずつ取り出して、支持体に支持される状態に供給するチップ供給手段とが設けられることが望ましい。

他方、前記光学系は、光ビームを誘電体ブロックに対して収束光あるいは発散光の状態に入射させるように構成され、そして前記光検出手段は、全反射した光ビームに存在する、全反射減衰による暗線の位置を検出するように構成されることが望ましい。

また上記光学系は、光ビームを前記界面にデフォーカス状態で入射させるものとして構成されることが望ましい。そのようにする場合、光ビームの上記界面における、前記支持体の移動方向のビーム径は、この支持体の機械的位置決め精度の10倍以上とされることが望ましい。

さらに上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、

測定ユニットは前記支持体の上側に支持され、

前記光源は前記支持体より上の位置から下方に向けて前記光ビームを射出するように配設され、

前記光学系は、前記下方に向けて射出された前記光ビームを上方に反射して、前記界面に向けて進行させる反射部材を備えていることが望ましい。

また、上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、

前記測定ユニットは前記支持体の上側に支持され、

前記光学系は、前記光ビームを前記界面の下側から該界面に入射させるように構成され、

前記光検出手段は前記支持体よりも上の位置で光検出面を下方に向けて配設されるときともに、

前記界面で全反射した光ビームを上方に反射して、前記光検出手段に向けて進行させる反射部材が設けられることが望ましい。

他方、上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、前記支持体に支持される前および／または支持された後の前記測定ユニットを、予め定められた設定温度に維持する温度調節手段が設けられることが望ましい。

また、上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、前記支持体に支持された測定ユニットの試料保持機構に貯えられた試料を、前記全反射減衰の状態を検出する前に攪拌する手段が設けられることが望ましい。

また、上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、前記支持体に支持された複数の測定ユニットの少なくとも1つに、前記試料の光学特性に関連した光学特性を有する基準液を供給する基準液供給手段が設けられるとともに、

前記光検出手段によって得られた、試料に関する前記全反射減衰の状態を示すデータを、前記基準液に関する前記全反射減衰の状態を示すデータに基づいて補正する補正手段が設けられることが望ましい。

そのようにする場合、試料が被検体を溶媒に溶解させてなるものであるならば、前記基準液供給手段は、基準液として前記溶媒を供給するものであることが望ましい。

さらに、上記第1の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置は、

測定ユニットの各々に付与された、個体識別情報を示すマークと、

測定に使用される測定ユニットから前記マークを読み取る読取手段と、

測定ユニットに供給される試料に関する試料情報を入力する入力手段と、

測定結果を表示する表示手段と、

この表示手段、前記入力手段および前記読取手段に接続されて、各測定ユニット毎の前記個体識別情報と前記試料情報とを対応付けて記憶するとともに、ある測定ユニットに保持された試料について求められた測定結果を、その測定ユニットに関して記憶されている前記個体識別情報および前記試料情報と対応付けて前記表示手段に表示させる制御手段とを備えることが望ましい。

また前記第2の目的を達成するための本発明による全反射減衰を利用した測定方法は、以上説明した本発明の全反射減衰を利用した測定装置を用いるものであって、

前記測定ユニットの1つにおける試料に関して全反射減衰の状態を検出した後、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、別の測定ユニットにおける試料に関して全反射減衰の状態を検出し、

その後前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、前記1つの測定ユニットにおける試料に関して、再度全反射減衰の状態を検出することを特徴とするものである。

他方、前記第3の目的を達成するための本発明による一つの全反射減衰を利用した測定装置は、

前述したような誘電体ブロックと、

この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる薄膜層と、
光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置において、

前記光ビームが前記界面で焦点を結ばないように前記光学系が構成されたことを特徴とするものである。

上記第3の目的を達成するための本発明による別の全反射減衰を利用した測定装置は、特に前述の表面プラズモン共鳴測定装置として構成されたものであり、

誘電体ブロックと、

この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる金属膜からなる薄膜層と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置において、

前記光ビームが前記界面で焦点を結ばないように前記光学系が構成されたことを特徴とするものである。

また、上記第3の目的を達成するための本発明によるさらに別の全反射減衰を利用した測定装置は、特に前述の漏洩モードセンサーとして構成されたものであり、

誘電体ブロックと、

この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層、およびその上に形成されて試料に接触させられる光導波層からなる薄膜層と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モードの励起による全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置において、

前記光ビームが前記界面で焦点を結ばないように前記光学系が構成されたことを特徴とするものである。

なお、上記界面（表面プラズモン共鳴測定装置の場合ならば誘電体ブロックと金属膜との界面であり、漏洩モードセンサーの場合ならば誘電体ブロックとクラ

ッド層との界面である)における光ビームの少なくとも一方向の断面サイズは、 $500\mu\text{m}$ 以上とされるのが望ましい。

また上述の光学系としては、前記光ビームの焦点深度から外れたところに前記界面が位置するように該光ビームを収束させる光学系を好適に用いることができる。なおこの場合の焦点深度とは、ビーム径が、収束位置のビーム径の2倍以内になっている範囲を指すものとする。さらにはこの光学系として、その収差を利用して、光ビームが前記界面で焦点を結ばないように構成された光学系を用いることもできる。

また、この光学系としてより具体的には、球面レンズにより光ビームを円錐形ビームとして収束させる光学系や、シリンドリカルレンズにより光ビームをくさび形ビームとして収束させる光学系等を好適に用いることができる。

また、上記第3の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、薄膜層(表面プラズモン共鳴測定装置の場合ならば金属膜であり、漏洩モードセンサーの場合ならば光導波層である)の上に、試料中の特定物質と結合反応を示すセンシング媒体が固定されていることが望ましい。なお本発明において「薄膜層が試料に接触する」とは、薄膜層がこのようなセンシング媒体を間に介して試料に接触することも含むものとする。

さらに上記第3の目的を達成するための本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、前記薄膜層の上に試料を保持する機構や、この薄膜層の上に試料を導く機構が設けられるのが望ましい。

一方、前記第4の目的を達成するための本発明による一つの全反射減衰を利用した測定方法は、

誘電体ブロックの一面に形成した薄膜層に試料を接触させ、

光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させ、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して全反射減衰の状態を検出する全反射減衰を利用した測定方法において、

前記光ビームを、前記界面上で焦点を結ばないようにして前記誘電体ブロック

に入射させることを特徴とするものである。

前記第4の目的を達成するための本発明による別の全反射減衰を利用した測定方法は、特に前述の表面プラズモン共鳴測定装置を用いるものであり、

誘電体ブロックの一面に形成した金属膜に試料を接触させ、

光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させ、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による全反射減衰の状態を検出する全反射減衰を利用した測定方法において、

前記光ビームを、前記界面上で焦点を結ばないようにして前記誘電体ブロックに入射させることを特徴とするものである。

また、前記第4の目的を達成するための本発明によるさらに別の全反射減衰を利用した測定方法は、特に前述の漏洩モードセンサーを用いるものであり、

誘電体ブロックの一面にクラッド層および光導波層をこの順に形成して該光導波層に試料を接触させ、

光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させ、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モードの励起による全反射減衰の状態を検出する全反射減衰を利用した測定方法において、

前記光ビームを、前記界面上で焦点を結ばないようにして前記誘電体ブロックに入射させることを特徴とするものである。

なお、上記界面における光ビームの少なくとも一方向の断面サイズは、500 μm 以上とされるのが望ましい。

発明の効果

前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置は、前述した通りの誘電体ブロック、薄膜層（表面プラズモン共鳴を利用するもの）にあっては金属膜であり、導波モードの励起を利用するものにはクラッド層および

光導波層である) および、試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットを支持体に支持させ、この支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次測定用光学系および光検出手段に対して所定位置に配置できるように構成したから、複数の測定ユニットの各試料保持機構に保持させた試料を、上記支持体の移動にともなって次々と測定に供することができる。それにより、前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置によれば、多数の試料についての測定を短時間で行なうことが可能になる。

より具体的に、支持体として前述したように回動軸を中心とする円周上に複数の測定ユニットを支持するターンテーブルを用い、駆動手段によってこのターンテーブルを間欠的に回動させるように構成した場合や、あるいは、支持体として複数の測定ユニットを直線的に1列に並べて支持するものを用い、駆動手段によってこの支持体を複数の測定ユニットの並び方向に間欠的に直線移動させるように構成した場合は、多数の試料についての測定を極めて能率良く行なうことが可能になる。

また上記とは反対に、円周上に複数の測定ユニットを支持する支持体を用い、駆動手段によって光学系および光検出手段を、上記複数の測定ユニットに沿って間欠的に回動させるように構成した場合や、あるいは、複数の測定ユニットを直線的に1列に並べて支持する支持体を用い、駆動手段によって光学系および光検出手段を上記複数の測定ユニットに沿って間欠的に直線移動させるように構成した場合も、多数の試料についての測定を極めて能率良く行なうことが可能になる。

なお前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置のうち、特に薄膜層の表面上に試料中の特定成分と相互作用を生じるセンシング物質を配し、このセンシング物質の表面上に試料を保持する構成としたものにおいては、上記相互作用によって表面プラズモン共鳴の状態あるいは導波モードの励起状態、つまりは全反射減衰の状態が変化するので、この変化を捕えることによって、試料中の特定成分とセンシング物質との特異反応を検出することができる。

他方、前記駆動手段が、その回動軸を支承するころがり軸受けを有するものである場合、この駆動手段が、該回動軸を一方向に回動させて前記複数の測定ユニットに対する一連の測定が終了したならば、この回動量と同量だけ該回動軸を他

方向に戻してから、次回の一連の測定のためにこの回転軸を前記一方向に回転させるように構成されていれば、ある測定ユニットが測定位置に配されるとき、ころがり軸受けの回転体の公転位置は常に一定となる。そこで、測定時にこの回転体の公転位置がまちまちであることに起因する測定精度の低下を防止することができる。

また、複数の測定ユニットが連結部材により1列に連結されてユニット連結体を構成し、前記支持体が、このユニット連結体を支持するように構成されている場合には、測定装置上での測定ユニットの位置精度が出しやすく、また、小さな測定ユニットを把持する必要が無いことからハンドリング性に優れて、測定処理の能率向上に寄与できるものとなる。

また前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、支持体に支持されている複数の測定ユニットの各試料保持機構に試料を自動供給する手段が設けられた場合は、試料供給に要する時間も短縮して、多数の試料についての測定をより一層短時間で行なうことが可能になる。

また前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、測定ユニットの誘電体ブロックが支持体に固定され、測定ユニットの薄膜層および試料保持機構が一体化されて測定チップを構成し、この測定チップが誘電体ブロックに対して交換可能に形成されている場合は、測定が終了した試料を保持している測定ユニットを誘電体ブロックから取り外して新しい測定ユニットを該誘電体ブロックに組み合わせることにより、新しい試料を次々と測定に供することができ、多数の試料についての測定をより一層短時間で行なうことが可能になる。

そして、そのような測定チップを適用する場合、該測定チップを複数収納したカセットと、このカセットから測定チップを1つずつ取り出して、誘電体ブロックと組み合う状態に供給するチップ供給手段とが設けられていれば、測定チップの供給作業が能率化され、多数の試料の測定に要する時間をさらに短縮可能となる。

また、測定ユニットの誘電体ブロック、薄膜層および試料保持機構が一体化されて測定チップを構成し、この測定チップが支持体に対して交換可能に形成され

ている場合も、測定が終了した試料を保持している測定ユニットを支持体から取り外して新しい測定ユニットを該支持体に支持させることにより、新しい試料を次々と測定に供することができ、多数の試料についての測定をより一層短時間でこなうことが可能になる。

そして、そのような測定チップを適用する場合、該測定チップを複数収納したカセットと、このカセットから測定チップを1つずつ取り出して、支持体に支持される状態に供給するチップ供給手段とが設けられていれば、その場合も測定チップの供給作業が能率化され、多数の試料の測定に要する時間をさらに短縮可能となる。

なお上述の支持体が、駆動手段によって機械的に移動される場合、位置決め誤差が生じることは避けられない。この位置決め誤差が生じると、そこに支持している測定ユニットの前記光学系に対する相対的な停止位置が変動することになる。こうして測定ユニットの光学系に対する位置が変動すると、全反射減衰の状態を検出する上で誤差が生じる。より具体的には、全反射減衰による暗線の位置測定等に誤差が生じる。上記位置決め誤差によって全反射減衰の状態検出に誤差が生じる原因としては、薄膜層の膜厚、センシング物質の膜厚、さらにはセンシング物質と被検体との反応量等が、位置的に不均一であることが挙げられる。

しかしここで、上記光学系が、光ビームを前記界面にデフォーカス状態で入射させるものとして構成されていれば、全反射減衰の状態検出（例えば上記暗線の位置測定）の誤差が平均化されて、測定精度が高められる。

そのようにする場合、光ビームの前記界面における、支持体の移動方向のビーム径が、この支持体の機械的位置決め精度の10倍以上とされていれば、上記測定精度がより高いものとなる。その理由は、以下の通りである。この場合、上記位置決め誤差が生じても、その量はビーム径のたかだか $1/10$ であって、残りの $9/10$ は常に測定範囲に含まれるため、位置決め誤差により生じる信号誤差を $1/10$ に軽減可能である。一般的な試料の定量分析等においては、この種の測定誤差を $1/10$ に抑えられれば、実用上特に問題は無いと考えられる。

さらに前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、測定ユニットが支持体の上側に支持され、光源が前記支持体より上の位置

から下方に向けて光ビームを射出するように配設され、光学系が、前記下方に向けて射出された光ビームを上方に反射して、前記界面に向けて進行させる反射部材を備えている場合には、移動する支持体と光源および光学系との干渉について考慮する必要が無くなり、光源および光学系のレイアウトや、さらには、支持体の近くに配設する必要があるその他の要素のレイアウトの自由度が高くなる。

また、前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、測定ユニットが支持体の上側に支持され、光学系が光ビームを前記界面の下側から該界面に入射させるように構成され、光検出手段が支持体よりも上の位置で光検出面を下方に向けて配設されるとともに、前記界面で全反射した光ビームを上方に反射して、光検出手段に向けて進行させる反射部材が設けられている場合には、移動する支持体と光検出手段との干渉について考慮する必要が無くなり、光検出手段のレイアウトや、さらには、支持体の近くに配設する必要があるその他の要素のレイアウトの自由度が高くなる。

他方、前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、支持体に支持される前および／または支持された後の測定ユニットを、予め定められた設定温度に維持する温度調節手段が設けられている場合には、測定ユニット内の試料の温度変動に起因する測定精度の低下を防止することができる。

また、前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、支持体に支持された測定ユニットの試料保持機構に貯えられた試料を、全反射減衰の状態を検出する前に攪拌する手段が設けられている場合には、試料中の被検体の濃度の不均一に起因する測定精度の低下を防止することができる。

また、前記第1の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、支持体に支持された複数の測定ユニットの少なくとも1つに、試料の光学特性と関連した光学特性を有する基準液を供給する基準液供給手段が設けられるとともに、光検出手段によって得られた、試料に関する全反射減衰の状態を示すデータを、基準液に関する全反射減衰の状態を示すデータに基づいて補正する補正手段が設けられている場合には、温度等の環境条件による試料溶媒の屈折率変化や測定用光学系の特性変化を補償して、試料中の被検体の特性を正確に測定可能となる。

さらに、前記第 1 の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置において、

測定ユニットの各々に付与された、個体識別情報を示すマークと、
測定に使用される測定ユニットから前記マークを読み取る読取手段と、
測定ユニットに供給される試料に関する試料情報を入力する入力手段と、
測定結果を表示する表示手段と、

この表示手段、前記入力手段および前記読取手段に接続されて、各測定ユニット毎の前記個体識別情報と前記試料情報とを対応付けて記憶するとともに、ある測定ユニットに保持された試料について求められた測定結果を、その測定ユニットに関して記憶されている前記個体識別情報および前記試料情報と対応付けて前記表示手段に表示させる制御手段とが設けられた場合は、測定ユニットの個体識別情報と試料情報と測定結果とが対応付けて管理されることにより、測定ユニットと試料との組合せを間違えて測定がなされたり、あるいは、ある試料に関する測定結果を別の試料の測定結果として取り違えて表示してしまうことが防止される。

一方、前記第 2 の目的に対応する本発明による全反射減衰を利用した測定方法は、測定ユニットの 1 つにおける試料に関して全反射減衰の状態を検出した後、支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、別の測定ユニットにおける試料に関して同様に全反射減衰の状態を検出し、その後支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、上記 1 つの測定ユニットにおける試料に関して、再度全反射減衰の状態を検出するようにしたから、1 つの試料について時間間隔をおいて何回かの測定を行なう場合に、それらの測定の間の時間を利用して別の試料の測定を行なうことが可能となり、多数の試料についての測定を短時間で能率的に行なえるようになる。

他方、本発明者の研究によると、測定値に大きなバラツキが生じるという従来技術における問題は、光ビームを誘電体ブロックと金属膜等の薄膜層との界面で焦点を結ぶように入射させていることに起因していることが判明した。

すなわち、光ビームを上記界面で焦点を結ぶように入射させると、この界面における光ビームのスポットサイズは一般に $10\ \mu\text{m}$ ～ 数百 μm 程度と極めて小さ

いものとなる。他方、誘電体ブロックの一面に形成される金属膜等の薄膜層には通常微細な凹凸が存在し、さらに、薄膜層上にセンシング媒体を固定してそれと試料中の特定物質とを結合反応させる場合には、センシング媒体の位置に応じて反応特性にムラができることもある。そこで、光ビームを前記界面に対して微細なスポットサイズで入射させると、上述した薄膜層の微細な凹凸や反応特性の状態が、該界面における光ビームの照射位置に応じて異なることになり、そのために測定値に大きなバラツキが生じてしまうのである。

この知見に基づいて、前記第3の目的に対応する本発明の全反射減衰を利用した測定装置においては、光ビームが誘電体ブロックと薄膜層との界面で焦点を結ばないように光学系を構成したので、この界面における光ビームのスポットサイズは、従来装置におけるのと比べてより大きなものとなる。このように光ビームのスポットサイズが大きなものとなっていれば、上述した薄膜層の微細な凹凸や反応特性を平均化した状態で測定がなされるようになり、測定値に大きなバラツキが生じることを防止可能となる。

図面の簡単な説明

図1は本発明の第1の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の全体図

図2は図1の表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

図3は表面プラズモン共鳴測定装置における光ビーム入射角と、光検出器による検出光強度との概略関係を示すグラフ

図4は本発明の第2の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

図5は本発明の第3の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

図6は本発明の第4の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の側面図

図7は上記第4の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の平面図

図8は上記第4の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

図9は本発明の第5の実施形態による漏洩モードセンサーの要部を示す一部破断側面図

図 1 0 は本発明の第 6 の実施形態による漏洩モードセンサーの要部を示す一部破断側面図

図 1 1 は本発明の第 7 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の側面図

図 1 2 は本発明の第 8 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の側面図

図 1 3 は本発明の表面プラズモン共鳴測定装置におけるターンテーブルの駆動軸部分の構造例を示す一部破断側面図

図 1 4 は本発明の第 9 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

図 1 5 は図 1 4 の表面プラズモン共鳴測定装置の電氣的構成を示すブロック図

図 1 6 は図 1 4 の表面プラズモン共鳴測定装置における光ビーム入射角と検出光強度との関係、並びに光ビーム入射角と光強度検出信号の微分値との関係を示す概略図

図 1 7 は図 1 4 の表面プラズモン共鳴測定装置における測定値の変化の様子を例示するグラフ

図 1 8 は本発明の第 1 0 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置を示す平面図

図 1 9 は図 1 8 の表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

図 2 0 は本発明の第 1 1 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

図 2 1 は本発明の第 1 2 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断斜視図

図 2 2 は本発明の第 1 3 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置を示す斜視図

図 2 3 は図 2 2 の表面プラズモン共鳴測定装置の一部を示す斜視図

図 2 4 は図 2 2 の表面プラズモン共鳴測定装置の一部を示す平面図

図 2 5 は図 2 2 の表面プラズモン共鳴測定装置の一部を示す正面図

図 2 6 は本発明の表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測定ユニット連結体の一例を示す斜視図

図 2 7 は本発明の表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測定ユニット連結

体の別の例を示す斜視図

図 28 は本発明の第 14 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置を示す一部側面図

図 29 は本発明の第 15 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置を示す概略構成図

図 30 は図 29 の表面プラズモン共鳴測定装置における操作および情報処理の流れを示す図

図 31 は本発明の第 16 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す斜視図

図 32 は本発明の表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測定ユニットの別の例を示す一部破断側面図

図 33 は本発明の第 17 の実施形態による漏洩モードセンサーの要部を示す一部破断側面図

図 34 は本発明の表面プラズモン共鳴測定方法の一実施形態における操作の流れを説明する説明図

図 35 は本発明の表面プラズモン共鳴測定方法による測定結果の一例を示すグラフ

発明を実施するための最良の形態

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を詳細に説明する。図 1 は、本発明の第 1 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の全体形状を示すものであり、また図 2 はこの装置の要部の側面形状を示している。

図 1 に示す通りこの表面プラズモン共鳴測定装置は、複数の測定ユニット 10 と、これら複数の測定ユニット 10 を支持したターンテーブル 20 と、測定用の光ビーム（レーザビーム） 30 を発生させる半導体レーザ等のレーザ光源 31 と、入射光学系を構成する集光レンズ 32 と、光検出器 40 と、上記ターンテーブル 20 を間欠的に回転させる支持体駆動手段 50 と、この支持体駆動手段 50 の駆動を制御するとともに、上記光検出器 40 の出力信号 S を受けて後述の処理を行なうコントローラ 60 と、試料自動供給機構 70 とを有している。

上記測定ユニット 10 は図 2 に示す通り、例えば直方体状に形成された透明誘電

体ブロック11と、この誘電体ブロック11の上面上に形成された例えば金、銀、銅、アルミニウム等からなる金属膜12と、この金属膜12の上に側方が閉じられた空間を画成する筒状部材からなる試料保持枠13とから構成されている。この試料保持枠13の中には、後述のようにして例えば液体の試料15が貯えられる。

この測定ユニット10は、誘電体ブロック11と試料保持枠13とを例えば透明樹脂等から一体成形してなるものであり、ターンテーブル20に対して交換可能な測定チップを構成している。交換可能とするためには、例えばターンテーブル20に形成された貫通孔に、測定ユニット10を嵌合保持させる等すればよい。なお本例では、金属膜12の上にセンシング物質14が固定されているが、それについては後に詳述する。

ターンテーブル20は複数（本例では11個）の上記測定ユニット10を、その回転軸20aを中心とする円周上に等角度間隔で支持するように構成されている。支持体駆動手段50はステッピングモータ等から構成され、ターンテーブル20を測定ユニット10の配置角度と等しい角度ずつ間欠的に回転させる。

集光レンズ32は図2に示す通り、光ビーム30を集光して収束光状態で誘電体ブロック11に通し、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aに対して種々の入射角が得られるように入射させる。この入射角の範囲は、上記界面11aにおいて光ビーム30の全反射条件が得られ、かつ、表面プラズモン共鳴が生じ得る角度範囲を含む範囲とされる。

なお光ビーム30は、界面11aに対してp偏光で入射する。そのようにするためには、予めレーザ光源31をその偏光方向が所定方向となるように配設すればよい。その他、波長板や偏光板で光ビーム30の偏光の向きを制御してもよい。

光検出器40は、多数の受光素子が1列に配されてなるラインセンサーから構成されており、受光素子の並び方向が図2中の矢印X方向となるように配されている。

一方コントローラ60は、支持体駆動手段50からその回転停止位置を示すアドレス信号Aを受けるとともに、所定のシーケンスに基づいてこの支持体駆動手段50を作動させる駆動信号Dを出力する。またこのコントローラ60は、上記光検出器40の出力信号Sを受ける信号処理部61と、この信号処理部61からの出力を受ける

表示部62とを備えている。

試料自動供給機構70は、例えば液体試料を所定量だけ吸引保持するピペット71と、このピペット71を移動させる手段72とから構成されたものであり、所定位置にセットされた試料容器73から試料をピペット71に吸引保持し、所定の停止位置にある測定ユニット10の試料保持枠13内にその試料を滴下供給する。

以下、上記構成の表面プラズモン共鳴測定装置による試料分析について説明する。試料分析に際してターンテーブル20は、前述のように支持体駆動手段50によって間欠的に回転される。そして、ターンテーブル20が停止したとき所定位置に静止した測定ユニット10の試料保持枠13に、上記試料自動供給機構70によって試料15が供給される。

その後ターンテーブル20が何回か回転されてから停止すると、試料保持枠13に試料15を保持している測定ユニット10が、その誘電体ブロック11に前記光ビーム30が入射する測定位置（図2中の右側の測定ユニット10の位置）に静止する状態となる。この状態のとき、コントローラ60からの指令でレーザ光源31が駆動され、そこから発せられた光ビーム30が前述のように収束する状態で、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aに入射する。この界面11aで全反射した光ビーム30は、光検出器40によって検出される。

光ビーム30は、上述の通り収束光状態で誘電体ブロック11に入射するので、上記界面11aに対して種々の入射角 θ で入射する成分を含むことになる。なおこの入射角 θ は、全反射角以上の角度とされる。そこで、光ビーム30は界面11aで全反射し、この反射した光ビーム30には、種々の反射角で反射する成分が含まれることになる。

このように光ビーム30が全反射するとき、界面11aから金属膜12側にエバネッセント波がしみ出す。そして、光ビーム30が界面11aに対してある特定の入射角 θ_{sp} で入射した場合は、このエバネッセント波が金属膜12の表面に励起する表面プラズモンと共鳴するので、この光については反射光強度 I が鋭く低下する。なお図3には、この全反射減衰現象が生じた際の入射角 θ と反射光強度 I との関係を概略的に示してある。

そこで、光検出器40が出力する光量検出信号 S から各受光素子毎の検出光量を

調べ、暗線を検出した受光素子の位置に基づいて上記入射角（全反射減衰角） θ_{sp} を求め、予め求めておいた反射光強度 I と入射角 θ との関係曲線に基づけば、試料15中の特定物質を定量分析することができる。コントローラ60の信号処理部61は、以上の原理に基づいて試料15中の特定物質を定量分析し、その分析結果が表示部62に表示される。

測定を1つの試料15に対して1回だけ行なう場合は、以上の操作で測定が完了するので、測定を終えた測定ユニット10をターンテーブル20から手操作により、あるいは自動排出手段を用いて排出すればよい。一方、1つの試料15に対して測定を複数回行なう場合は、測定終了後も測定ユニット10をそのままターンテーブル20に支持させておけば、ターンテーブル20の1回転後に、その測定ユニット10に保持されている試料15を再度測定にかけることができる。

以上説明した通りこの表面プラズモン共鳴測定装置は、複数の測定ユニット10をターンテーブル20に支持させ、このターンテーブル20を移動させて各測定ユニット10を順次測定位置に配置するように構成されているから、複数の測定ユニット10の各試料保持枠13に保持させた試料15を、ターンテーブル20の移動にともなって次々と測定に供することができる。それにより、この表面プラズモン共鳴測定装置によれば、多数の試料15についての測定を短時間で行なうことが可能になる。

また本実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置においては、試料自動供給機構70を設けたことにより試料供給に要する時間も短縮して、多数の試料15についての測定をより一層短時間で行なうことが可能になる。

また本実施形態では、誘電体ブロック11、金属膜12および試料保持枠13を一体化して測定ユニット10を構成し、この測定ユニット10を測定チップとしてターンテーブル20に対して交換可能としているので、測定が終了した試料15を保持している測定ユニット10をターンテーブル20から取り外して新しい測定ユニット10を該ターンテーブル20に支持させることにより、新しい試料15を次々と測定に供することができ、多数の試料15についての測定をより一層短時間で行なうことが可能になる。

なお金属膜12の表面に固定されているセンシング物質14は、試料15中の特定物

質と結合するものである。このような特定物質とセンシング物質14との組合せとしては、例えば抗原と抗体とが挙げられる。その場合は、全反射減衰角 θ_{sp} に基づいて抗原抗体反応を検出することができる。

つまりこの場合は、上記特定物質とセンシング物質14との結合状態に応じてセンシング物質14の屈折率が変化して、図3の特性曲線が左右方向に移動する形に変化するので、全反射減衰角 θ_{sp} に応じて抗原抗体反応を検出することができる。なおこの場合は、試料15およびセンシング物質14の双方が、分析対象の試料となる。

次に、図4を参照して本発明の第2の実施形態について説明する。図4は、この第2の実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置の要部の側面形状を示している。なおこの図4において、図2中の要素と同等の要素には同番号を付し、それらについての説明は特に必要のない限り省略する（以下、同様）。

この表面プラズモン共鳴測定装置は、図2に示したものと比較すると、測定ユニットの構成が異なるものである。すなわち、ここで用いられている測定ユニット10'は、ターンテーブル20に固定された誘電体ブロック11'と、互いに一体化された試料保持枠13'および金属膜12とから構成されている。試料保持枠13'は透明誘電体を用いて有底筒状に形成され、その底面上に金属膜12が固定されて、両者で測定チップを構成している。

そしてこの測定チップは、誘電体ブロック11'から適宜取り外して交換可能とされている。なお測定チップを誘電体ブロック11'に組み合わせる際には、試料保持枠13'と誘電体ブロック11'との間に屈折率マッチングオイルを介在させるのが好ましい。またこの場合は、試料保持枠13'が誘電体ブロック11'とともに1つの誘電体ブロックを構成し、この試料保持枠13'と金属膜12との界面13aに光ビーム30が照射される。

上記構成の測定ユニット10'を用いる場合も、測定が終了した試料15を保持している上記測定チップを誘電体ブロック11'から取り外して新しい測定チップを該誘電体ブロック11'に組み合わせることにより、新しい試料15を次々と測定に供することができ、多数の試料15についての測定を短時間で行なうことが可能になる。

次に、図5を参照して本発明の第3の実施形態について説明する。図5は、この第3の実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置の要部の側面形状を示している。この表面プラズモン共鳴測定装置は、図2に示したものと比較すると、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aに対する光ビーム30の照射の仕方が異なるものである。すなわち本装置において集光レンズ32は、円錐形ビームである光ビーム30が上記界面11aで焦点を結ばないように、つまりいわゆるデフォーカス状態となるように配設されている。そのため、この光ビーム30の界面11aにおけるスポットサイズは $500\mu\text{m} \times 500\mu\text{m}$ 程度となっている。それに対して、このような界面で焦点を結ぶように光ビームを入射させる従来装置において、光ビームのスポットサイズは一般に $100\mu\text{m} \times 100\mu\text{m}$ 程度である。

ターンテーブル20は、支持体駆動手段50によって機械的に移動されるから、位置決め誤差が生じることは避けられない。この位置決め誤差が生じると、そこに支持している測定ユニット10の、集光レンズ32から出射した光ビーム30に対する相対的な停止位置が変動することになる。こうして測定ユニット10の光ビーム30に対する位置が変動すると、表面プラズモン共鳴の状態を検出する上で誤差が生じる。より具体的には、前述した全反射減衰による暗線の位置測定に誤差が生じる。

しかしここで、上述のように光ビーム30が界面11aにデフォーカス状態で入射するようになっていれば、表面プラズモン共鳴の状態検出（ここでは上記暗線の位置測定）の誤差が平均化されて、測定精度が高められる。

また、先に述べた通り本実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置において、光ビーム30の界面11aにおけるスポットサイズは $500\mu\text{m} \times 500\mu\text{m}$ 程度とかなり大きなものとなっている。そこで、金属膜12に微細な凹凸が存在したり、上記結合反応の特性が金属膜12上の位置毎に変わっていても、その凹凸や結合反応特性を平均化した状態で測定がなされるようになり、測定値に大きなバラツキが生じることを防止できる。

本実施形態のように光ビーム30を界面11aにデフォーカス状態で入射させる場合、光ビーム30の界面11aにおける、ターンテーブル20の移動方向のビーム径は、このターンテーブル20の機械的位置決め精度の10倍以上としておくのが望まし

い。その理由は、先に詳しく述べた通りである。

次に、図6、7および8を参照して本発明の第4の実施形態について説明する。図6と図7はそれぞれ、この第4の実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置の側面形状と平面形状を示しており、また図8はその要部の側面形状を示している。

図6と図7に示される通りこの表面プラズモン共鳴測定装置においては、ターンテーブル20に90°の角度間隔で4個の測定ユニット80が支持され、ターンテーブル20は90°ずつ間欠的に矢印R方向に回転するようになっている。したがって、ターンテーブル20が停止したとき、該ターンテーブル20の各測定ユニット支持部は4つの位置で順次静止することになる。それらの位置を、それぞれ測定ユニット供給位置P1、試料供給位置P2、測定位置P3および測定ユニット排出位置P4とする。なお測定ユニット80については後に詳しく説明する。

測定ユニット供給位置P1に静止した測定ユニット支持部に対しては、測定ユニット80を複数収納したカセット75から、チップ供給手段76によって取り出された測定ユニット80が供給される。なおチップ供給手段76は、公知のエアサクシオンカップと、それを移動させる機構等から構成されたものであり、例えばカセット75の底部に設けられた取り出し口から1つずつ測定ユニット80を吸着して取り出し、それを移動させて上記測定ユニット支持部に供給可能とされている。

試料供給位置P2に静止した測定ユニット支持部に支持されている測定ユニット80に対しては、試料自動供給機構70を用いて試料が供給される。

次に、測定位置P3に静止した測定ユニット支持部に支持されている測定ユニット80に対しては、表面プラズモン共鳴測定手段77を用いて、該測定ユニット80が保持している試料について分析がなされる。この試料分析に関しては、後に図8を参照して詳しく説明する。

次に、測定ユニット排出位置P4に静止した測定ユニット支持部に支持されている測定ユニット80は、チップ排出手段78によってターンテーブル20から排出される。このようにして空になった測定ユニット支持部は、次にターンテーブル20が90°回転すると上記測定ユニット供給位置P1に静止し、以後は上述したのと同様の処理が繰り返される。

以下、表面プラズモン共鳴測定手段77による試料分析に関して、図8を参照し

て説明する。ここに示される通り測定ユニット80は、先に説明した測定ユニット10と同様に、透明誘電体ブロック81、金属膜82および試料保持枠83が一体的に形成されてなるものである。

レーザ光源31から発せられた光ビーム30は集光レンズ90で集光され、ミラー91で反射して、誘電体ブロック81と金属膜82との界面81aに入射する。この界面81aで全反射した光ビーム30はミラー92で反射し、コリメーターレンズ93で平行光化されて光検出器40に受光される。この光検出器40の出力信号Sは、コントローラ60（図6参照）の信号処理部61に入力され、試料分析のために供される。この出力信号Sに基づく試料分析は、第1実施形態で説明したのと同様にしてなされる。

以上説明した通り本実施形態においては、測定チップとなる測定ユニット80を複数収納したカセット75から測定ユニット80を1つずつ取り出して、ターンテーブル20に支持される状態に供給するチップ供給手段76を設けたことにより、測定チップの供給作業が能率化され、多数の試料15の測定に要する時間を十分に短縮可能となる。

なお上述のように透明誘電体ブロック81、金属膜82および試料保持枠83が一体的に形成されてなる測定ユニット80に限らず、図4に示したように金属膜12および試料保持枠13'が誘電体ブロック11'に対して交換可能に形成された測定ユニット10'を適用する場合も、金属膜12および試料保持枠13'を一体化して測定チップとし、それら複数をカセットに収納して自動供給するように構成すれば、上述と同様に測定チップの供給作業を能率良く行なえるようになる。

また、以上説明した各実施形態では、測定ユニットを支持する支持体として回転するターンテーブル20が用いられているが、支持体の形状や移動方式はこれに限られるものではない。例えば、複数の測定ユニットを支持した支持体を往復直線移動するように構成し、その移動にともなって複数の測定ユニットを順次測定部にセットするようにしても構わない。

その場合、1つの試料に対して複数回の測定を行なう必要があるときは、光ビームを測定ユニットに照射する光学系と光検出手段とを備えてなる測定部を複数設けておけば、支持体の移動にともなって測定ユニットが順次測定部にセットさ

れ、各測定部で測定を行なえるようになる。あるいは、そのような測定部を1つだけ設け、支持体を一方向に移動させて測定ユニットを測定部にセットし、測定を行なった後、支持体を逆方向に移動させてその測定ユニットを再度測定部にセットし、測定を行なうようにしてもよい。

このように支持体を正、逆方向に移動させる方式は、先に説明したターンテーブル20を用いる場合にも適用可能である。またこのターンテーブル20を用いる場合に、測定部を複数設けて、ターンテーブル20が1回転する間に1つの測定ユニットに関して複数回測定を行なうように構成することも可能である。

次に、本発明の第5の実施形態について説明する。図9は、本発明の第5の実施形態による、全反射減衰を利用した測定装置の要部の側面形状を示すものである。なおこの図9では、図2中の要素と同等の要素に対して、同図中のものと同番号を付してある。

本実施形態の測定装置は、先に説明した漏洩モードセンサーであり、本例でも測定チップ化された測定ユニット110を用いるように構成されている。この測定ユニット110を構成する誘電体ブロック11の一面（図中の上面）にはクラッド層111が形成され、さらにその上には光導波層112が形成されている。

誘電体ブロック11は、例えば合成樹脂やBK7等の光学ガラスを用いて形成されている。一方クラッド層111は、誘電体ブロック11よりも低屈折率の誘電体や、金等の金属を用いて薄膜状に形成されている。また光導波層112は、クラッド層111よりも高屈折率の誘電体、例えばPMMAを用いてこれも薄膜状に形成されている。クラッド層111の膜厚は、例えば金薄膜から形成する場合で36.5nm、光導波層112の膜厚は、例えばPMMAから形成する場合で700nm程度とされる。

上記構成の漏洩モードセンサーにおいて、レーザ光源31から出射した光ビーム30を誘電体ブロック11を通してクラッド層111に対して全反射角以上の入射角で入射させると、該光ビーム30が誘電体ブロック11とクラッド層111との界面11aで全反射するが、クラッド層111を透過して光導波層112に特定入射角で入射した特定波数の光は、該光導波層112を導波モードで伝搬するようになる。こうして導波モードが励起されると、入射光のほとんどが光導波層112に取り込まれるので、上記界面11aで全反射する光の強度が鋭く低下する全反射減衰が生じる。

光導波層112における導波光の波数は、該光導波層112の上の試料15の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角を知ることによって、試料15の屈折率や、それに関連する試料15の特性を分析することができる。信号処理部61は、以上の原理に基づいて試料15中の特定物質を定量分析し、その分析結果が図示外の表示部に表示される。

本実施形態の漏洩モードセンサーも、複数の測定ユニット110をターンテーブル20に支持させ、このターンテーブル20を移動させて各測定ユニット110を順次測定位置に配置するように構成されているから、複数の測定ユニット110の各試料保持枠13に保持させた試料15を、ターンテーブル20の移動にともなって次々と測定に供することができる。それにより、この漏洩モードセンサーによれば、多数の試料15についての測定を短時間で行なうことが可能になる。

また本実施形態でも、誘電体ブロック11、クラッド層111および光導波層112を一体化して測定ユニット110を構成し、この測定ユニット110を測定チップとしてターンテーブル20に対して交換可能としているので、測定が終了した試料15を保持している測定ユニット110をターンテーブル20から取り外して新しい測定ユニット110を該ターンテーブル20に支持させることにより、新しい試料15を次々と測定に供することができ、多数の試料15についての測定をより一層短時間で行なうことが可能になる。

次に、本発明の第6の実施形態について説明する。図10は、本発明の第6の実施形態による、全反射減衰を利用した測定装置の要部の側面形状を示すものである。なおこの図10では、図9中の要素と同等の要素に対して、同図中のものと同番号を付してある。

本実施形態の測定装置も漏洩モードセンサーであり、測定チップ化された測定ユニット120を用いるように構成されている。この測定ユニット120を構成する誘電体ブロック11の一面（図中の上面）にはクラッド層111が形成され、その上には光導波層112が形成され、さらにその上にセンシング物質14が固定されている。本実施形態の測定装置は基本的に、測定ユニット120において上記センシング物質14が固定されている点のみが、図9の装置と異なるものである。

センシング物質14は、図2の装置におけるセンシング物質14と同様に、試料15

中の特定物質と結合するものである。このような特定物質とセンシング物質14との組合せとしては、本例でも例えば抗原と抗体とを挙げることができる。その場合は、全反射減衰角 θ_{sp} に基づいて抗原抗体反応を検出することができる。

つまりこの場合も、光ビーム30の界面11aに対する入射角 θ と反射光強度 I との関係は基本的に図3のものと同様となるが、上記特定物質とセンシング物質14との結合状態に応じてセンシング物質14の屈折率が変化して光導波層112の実効屈折率が変化し、それによってこの関係が変化するので、全反射減衰角 θ_{sp} に応じて抗原抗体反応を検出することができる。

次に、本発明の第7の実施形態について説明する。図11は、本発明の第7の実施形態による、全反射減衰を利用した測定装置の要部の側面形状を示すものである。なおこの図10では、図1および図2中の要素と同等の要素に対して、同図中のものと同番号を付してある。

本実施形態の測定装置は表面プラズモン共鳴測定装置であり、ターンテーブル20の上面に形成された測定ユニット保持部128の上に、試料15を貯えた測定ユニット10を保持して用いるように構成されている。なおこの測定ユニット10は、誘電体ブロック11の形状が多少異なるだけで、図1および図2に示した装置で用いられた測定ユニット10と基本的に同様の構成を有するものである。

本装置において、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11a（図2参照）に対して下側から光ビーム30を入射させる点は、図2の構成と同様であるが、上記界面11aで全反射した光ビーム30を反射させるミラー121が設けられ、そこで全反射して上向きに進行する光ビーム30が、光検出面を下方に向けて該ミラー121より上に配設された光検出器40によって検出されるようになっている。

このように、全反射した光ビーム30をミラー121で反射させ、光検出器40をターンテーブル20よりも上の位置に配設するのであれば、回動するターンテーブル20と光検出器40との干渉について考慮する必要が無くなり、光検出器40のレイアウトや、さらには、ターンテーブル20の近くに配設する必要があるその他の要素のレイアウトの自由度が高くなる。

次に、本発明の第8の実施形態について説明する。図12は、本発明の第8の実施形態による、全反射減衰を利用した測定装置の要部の側面形状を示すもので

ある。本実施形態の測定装置も表面プラズモン共鳴測定装置であり、この装置は図11の装置と比較すると、光ビーム30を反射させるミラー122が設けられて、レーザ光源31がこのミラー122より上に配設されている点が異なるものである。

こうして、光検出器40とともにレーザ光源31もターンテーブル20より上の位置に配設すれば、移動するターンテーブル20と光検出器40およびレーザ光源31との干渉について考慮する必要がなくなり、光検出器40およびレーザ光源31の双方のレイアウトや、さらには、ターンテーブル20の近くに配設する必要があるその他の要素のレイアウトの自由度が高くなる。

なお、以上説明した第7および第8の実施形態における光検出器40やレーザ光源31のレイアウトは、表面プラズモン共鳴測定装置に限らず、図9や図10に示したような漏洩モードセンサーにおいても勿論適用可能であり、そのようにした場合も、上述と同様の効果を奏することができる。

また、このような光検出器40やレーザ光源31のレイアウトは、ターンテーブルを用いる表面プラズモン共鳴測定装置や漏洩モードセンサーに限らず、前述したように複数の測定ユニットを支持して往復直線移動する支持体を用いる表面プラズモン共鳴測定装置や漏洩モードセンサーに対しても勿論適用可能であり、そのようにした場合も、上述と同様の効果を奏することができる。

ところで図1に示したターンテーブル20は、より詳しくは図13に示すように、支持体駆動手段50を構成するステッピングモータ等の駆動源50aに回転軸20aを介して連結され、この駆動源50aによって回転される。そして一般に回転軸20aは、少なくとも1つ、通常は複数のころがり軸受け130を介して、支持体駆動手段50の本体に固定された軸保持部50bに支承されている。

上述のころがり軸受け130は、回転軸20aに嵌合固定される内輪130aと、軸保持部50bに嵌合固定される外輪130bと、これらの内輪130aと外輪130bとの間で転動する球あるいはころからなる転動体130c（図は球を示す）とから構成されるものである。このような構成のころがり軸受け130においては、回転軸20aが駆動源50aによって回転されると、それと一体的に内輪130aが回転し、転動体130cはこの内輪130aに連れてその上を自転しながら公転する。

したがって、転動体130cの真円度が劣っていたり、内輪130aや外輪130bの表

面粗さが大きいと、内輪130 aの上における転動体130 cの公転位置に応じて、内輪130 aの、つまりは回転軸20 aの径方向位置や傾きが変動することになる。そのようになると、ターンテーブル20の回転中心がずれたり、またその姿勢が水平状態から傾くようになってしまう。ターンテーブル20がこのような挙動をすると、そこに支持されている測定ユニット10（図2参照）の姿勢が変わるので、前記界面11 aに対する光ビーム30の入射角が変動し、それが試料15についての測定結果に誤差を生じる原因となる。

以下、このような測定誤差の発生を防止するための、ターンテーブル20の回転制御について説明する。ここで、ターンテーブル20には一例として16個の測定ユニット10が等角度間隔、つまり 22.5° 間隔で支持されるものとする。また、それらの測定ユニット10が支持されるターンテーブル20上の位置を、各々1 c h（チャンネル）、2 c h、3 c h……16 c hと称する。

各チャンネルに支持された測定ユニット10に対しては、既に説明した通り、ターンテーブル20が停止したところで、図2に示した構成により光ビーム30の照射および全反射光強度の検出がなされる。なお以下では、この操作を受ける測定ユニット10の停止位置を「検出位置」と称する。

本例では5 c hおきに、つまり 112.5° の間欠回転角度で各チャンネルの測定ユニット10が上記検出位置に設定されるものとし、まずターンテーブル20の第1回転目では1 c h→6 c h→11 c h→16 c hの順で、第2回転目では5 c h→10 c h→15 c h→の順で、第3回転目では4 c h→9 c h→14 c hの順で、第4回転目では3 c h→8 c h→13 c hの順で、第5回転目では2 c h→7 c h→12 c hの順で、各チャンネルの測定ユニット10が順次検出位置に設定される。なお、これらの5回転の方向は全て同じ方向である。

こうして各チャンネルの測定ユニット10が検出位置に設定され、それに対して光ビーム30の照射および全反射光強度の検出がなされるとき、別のチャンネルの測定ユニット10に対して試料15の供給等の別の操作がなされることも、既に説明した通りである。

以上のようにしてターンテーブル20が間欠的に5回転され、16チャンネルの測定ユニット10の全てに対して所定の操作がなされると、次にターンテーブル20

は、上記 5 回転の方向とは反対方向に連続的に 5 回転される。測定のためにターンテーブル 20 が間欠的に 5 回転される間、前述した通りころがり軸受け 130 の転動体 130 c は内輪 130 a の上を公転して行くが、次いでターンテーブル 20 が反対方向に連続的に 5 回転されると、上記転動体 130 c は、この一連の測定が開始したときの最初の公転位置に戻される。

したがって、例えば図 3 に示した特性の時間を追った変化を調べる等のために、1 つの試料 15 に対して複数回の測定を行なう場合は、上記ターンテーブル 20 の反対方向への 5 回転の後に、測定のための間欠的な 5 回転を行なえば、同一の測定ユニット 10 が検出位置に複数回設定されたとき、それぞれの回において、ころがり軸受け 130 の転動体 130 c の公転位置は全て同じとなる。そのようになっていれば、同一の測定ユニット 10 は各回の測定において共通の姿勢に保たれることになり、各回の測定毎に界面 11 a に対する光ビーム 30 の入射角が変動して測定誤差が生じることが防止される。

なお、以上のようにして測定誤差の発生を防止するに際して、ターンテーブル 20 におけるチャンネルの設定数や、ターンテーブル 20 の間欠回転の角度や、一連の測定における回転数等は、以上説明した例におけるものに限らず、その他適宜に設定し得るものである。

また以上説明したターンテーブル 20 の回転の制御は、表面プラズモン共鳴測定装置に限らず、図 9 や図 10 に示したような漏洩モードセンサーにおいても適用可能であり、そのようにした場合も、上述と同様に測定誤差の発生を防止する効果が得られる。

ところで、上述の表面プラズモン共鳴測定装置や漏洩モードセンサーによる測定値は、装置周囲の温度等の条件の変化に応じて変動しやすくなっている。それは、温度等によって試料液の屈折率が変わったり、装置の測定用光学系に微小な特性変化が生じるからである。以下、このような原因による測定値の変動を防止できるようにした、本発明の第 9 の実施形態について説明する。

図 14 は、本発明の第 9 の実施形態による、全反射減衰を利用した測定装置の要部の側面形状を示すものである。本実施形態の測定装置は表面プラズモン共鳴測定装置であり、例えば概略四角錐の一部が切り取られた形状とされた誘電体ブ

ロック210と、この誘電体ブロック210の一面（図中の上面）に形成された、例えば金、銀、銅、アルミニウム等からなる金属膜212とを有している。

誘電体ブロック210は例えば透明樹脂等からなり、金属膜212が形成された部分の周囲が嵩上げされた形とされ、この嵩上げされた部分210 aは液体の試料211を貯える試料保持部として機能する。なお本例では、金属膜212の上にセンシング物質230が固定されるが、このセンシング物質230については後述する。

誘電体ブロック210は金属膜212とともに、使い捨ての測定ユニット（測定チップ）222を構成しており、例えば図1の装置のターンテーブル20と同様のターンテーブル231に複数設けられたチップ保持孔231 aに1個ずつ嵌合支持される。誘電体ブロック210がこのようにしてターンテーブル231に支持された後、ターンテーブル231が一定角度ずつ間欠的に回動され、所定位置に停止した誘電体ブロック210に対して液体試料211が滴下され、該液体試料211が試料保持部210 a内に保持される。その後さらにターンテーブル231が一定角度回動されると、誘電体ブロック210がこの図1 4に示した測定位置に送られ、そこで停止する。

本実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置は、上記誘電体ブロック210に加えてさらに、1本の光ビーム213を発生させる半導体レーザ等からなるレーザ光源214と、上記光ビーム213を誘電体ブロック210に通し、該誘電体ブロック210と金属膜212との界面210 bに対して、種々の入射角が得られるように入射させる光学系215と、上記界面210 bで全反射した光ビーム213を平行光化するコリメーターレンズ16と、この平行光化された光ビーム213を検出する光検出手段17と、この光検出手段17に接続された差動アンプアレイ18と、ドライバ19と、コンピュータシステム等からなる信号処理部220と、この信号処理部220に接続された表示手段21とを備えている。

図1 5は、この表面プラズモン共鳴測定装置の電氣的構成を示すブロック図である。図示の通り上記ドライバ19は、差動アンプアレイ18の各差動アンプ18 a、18 b、18 c ……の出力をサンプルホールドするサンプルホールド回路22 a、22 b、22 c ……、これらのサンプルホールド回路22 a、22 b、22 c ……の各出力が入力されるマルチプレクサ23、このマルチプレクサ23の出力をデジタル化して信号処理部220に入力するA/D変換器24、マルチプレクサ23とサンプルホールド回路22

a、22b、22c……とを駆動する駆動回路25、および信号処理部220からの指示に基づいて駆動回路25の動作を制御するコントローラ26から構成されている。

図14に示す通り、レーザ光源214から発散光状態で出射した光ビーム213は、光学系215の作用により、誘電体ブロック210と金属膜212との界面210b上で集束する。したがって光ビーム213は、界面210bに対して種々の入射角 θ で入射する成分を含むことになる。なおこの入射角 θ は、全反射角以上の角度とされる。そこで、光ビーム213は界面210bで全反射し、この反射した光ビーム213には、種々の反射角で反射する成分が含まれることになる。

なお光ビーム213は、界面210bに対してp偏光で入射させる。そのようにするためには、予めレーザ光源214をその偏光方向が所定方向となるように配設すればよい。その他、波長板や偏光板で光ビーム213の偏光の向きを制御してもよい。

界面210bで全反射した後、コリメーターレンズ16によって平行光化された光ビーム213は、光検出手段17により検出される。本例における光検出手段17は、複数のフォトダイオード17a、17b、17c……が1列に並設されてなるフォトダイオードアレイであり、図14の図示面内において、平行光化された光ビーム213の進行方向に対してフォトダイオード並設方向がほぼ直角となる向きに配設されている。したがって、上記界面210bにおいて種々の反射角で全反射した光ビーム213の各成分を、それぞれ異なるフォトダイオード17a、17b、17c……が受光することになる。

上記フォトダイオード17a、17b、17c……の各出力は、差動アンプアレイ18の各差動アンプ18a、18b、18c……に入力される。この際、互いに隣接する2つのフォトダイオードの出力が、共通の差動アンプに入力される。したがって各差動アンプ18a、18b、18c……の出力は、複数のフォトダイオード17a、17b、17c……が出力する光検出信号を、それらの並設方向に関して微分したものと考えることができる。

各差動アンプ18a、18b、18c……の出力は、それぞれサンプルホールド回路22a、22b、22c……により所定のタイミングでサンプルホールドされ、マルチプレクサ23に入力される。マルチプレクサ23は、サンプルホールドされた各差動アンプ18a、18b、18c……の出力を、所定の順序に従ってA/D変換器24に入

力する。A/D変換器24はこれらの出力をデジタル化して信号処理部220に入力する。

図16は、界面210bで全反射した光ビーム213の入射角 θ 毎の光強度と、差動アンプ18a、18b、18c……の出力との関係を説明するものである。ここで、光ビーム213の界面210bへの入射角 θ と上記光強度Iとの関係は、同図Aのグラフに示すようなものであるとする。

界面210bにある特定の入射角 θ_{SP} で入射した光は、金属膜212と試料211との界面に表面プラズモンを励起させるので、この光については反射光強度Iが鋭く低下する。つまり θ_{SP} が全反射減衰角であり、この角度 θ_{SP} において反射光強度Iは最小値を取る。この反射光強度Iの低下は、図14にDで示すように、反射光中の暗線として観察される。

また図16Bは、フォトダイオード17a、17b、17c……の並設方向を示しており、先に説明した通り、これらのフォトダイオード17a、17b、17c……の並設方向位置は上記入射角 θ と一義的に対応している。

そしてフォトダイオード17a、17b、17c……の並設方向位置、つまりは入射角 θ と、差動アンプ18a、18b、18c……の出力I'（反射光強度Iの微分値）との関係は、同図Cに示すようなものとなる。

信号処理部220は、A/D変換器24から入力された微分値I'の値に基づいて、差動アンプ18a、18b、18c……の中から、全反射減衰角 θ_{SP} に対応する微分値I'=0に最も近い出力が得られているもの（図16の例では差動アンプ18dとなる）を選択し、それが出力する微分値I'に後述の補正処理を施してから、その値を表示手段21に表示させる。なお、場合によっては微分値I'=0を出力している差動アンプが存在することもあり、そのときは当然その差動アンプが選択される。

以後、所定時間が経過する毎に上記選択された差動アンプ18dが出力する微分値I'が、上記補正処理を受けてから表示手段21に表示される。この微分値I'は、測定ユニット222の金属膜212（図14参照）に接している物質の誘電率つまりは屈折率が変化して、図16Aに示す曲線が左右方向に移動する形で変化すると、それに応じて上下する。したがって、この微分値I'を時間の経過とともに

測定し続けることにより、金属膜212に接している物質の屈折率変化、つまりは特性の変化を調べることができる。

特に本実施形態では金属膜212に、液体試料211の中の特定物質（被検体）と結合するセンシング物質230を固定しており、それらの結合状態に応じてセンシング物質230の屈折率が変化するので、上記微分値 I' を測定し続けることにより、この結合状態の変化の様子を調べることができる。つまりこの場合は、液体試料211およびセンシング物質230の双方が、分析対象の試料となる。そのような特定物質とセンシング物質230との組合せとしては、例えば抗原と抗体等が挙げられる。

以上の説明から明かなように本実施形態では、光検出手段17として複数のフォトダイオード17a、17b、17c……が1列に並設されてなるフォトダイオードアレイを用いているので、液体試料211に応じて図16Aに示す曲線が左右方向に移動する形である程度大きく変化しても、暗線検出が可能である。つまり、このようなアレイ状の光検出手段17を用いることにより、測定のダイナミックレンジを大きく確保することができる。

なお、複数の差動アンプ18a、18b、18c……からなる差動アンプアレイ18を用いる代わりに1つの差動アンプを設け、フォトダイオード17a、17b、17c……の各出力をマルチプレクサで切り替えて、それらのうちの隣接する2つの出力をこの1つの差動アンプに順次入力するようにしても構わない。

次に、微分値 I' に対してなされる上述の補正処理について詳しく説明する。図14に示されるように、ターンテーブル231に固定された測定ユニット222の一つの停止位置の上方に、基準液自動供給機構221が配設されている。この基準液自動供給機構221は、図1に示された試料自動供給機構70と同様の基本構造を有するものであり、ターンテーブル231に支持された複数の測定ユニット222のうちの1個に基準液を滴下供給する。なお、この基準液が供給された測定ユニット222に対して液体試料211は供給されない。

ここで、本例の液体試料211は被検体を溶媒に溶解させてなるものであり、そして上記基準液としては、この溶媒が用いられる。例えば被検体がビオチン化インスリンであり、溶媒として0.1% BSA液を含むPBS（リン酸バッファ液）が使用される場合には、この0.1% BSA液を含むPBSが基準液として用いられる。

以上説明のようにして、ターンテーブル231に支持された複数の測定ユニット222の1つには基準液が、そして残りの測定ユニット222には液体試料211が供給され、各測定ユニット222に貯えられた液体試料211に対して、前述の通りにして微分値 I' の測定がなされる。それとともに、1つの測定ユニット222に貯えられた基準液に対しても、同様にして微分値 I' の測定がなされる。

ここで図17Aおよび図17Bに、ある1つの測定ユニット222に貯えられた液体試料211に関する微分値 I' と、基準液に関する微分値 I' の、時間経過に伴う変化の様子を例示する。図中では、前者を実測データとして黒丸で、後者を補正用データとして白丸で示してある。

上記実測データ、すなわち液体試料211に関する微分値 I' の時間経過に伴う変化を知ることにより、既述のように、液体試料211の中の特定物質（被検体）とセンシング物質230との結合状態を求めることができるが、この実測データは、装置周囲の温度等の条件の影響を受けている。それは、温度等によって液体試料211の溶媒の屈折率が変わったり、装置の測定用光学系に微小な位置変化が生じるからである。

信号処理部220が実測データとしての微分値 I' に対して行なう補正処理は、その微分値 I' から、補正用データとしての微分値 I' を減算する処理である。つまり補正後のデータは、図17Aおよび図17Bにおいてそれぞれ連続曲線で示すようなものとなる。なお上記の減算は、センシング物質230との反応時間が互いに等しい液体試料211と基準液に関する各微分値 I' の間で行なわれる。

基準液に関する微分値 I' は、液体試料211の中の特定物質（被検体）とは関わり無く、基準液つまり液体試料211の溶媒の屈折率に応じた値を取り、装置の光学系に微小な位置変化があれば、それも反映しているものである。したがって、実測データとしての微分値 I' から、このような基準液に関する微分値 I' を差し引く補正を行えば、補正後のデータは、温度等の環境条件による溶媒の屈折率変化や測定用光学系の特性変化を補償して、純粹に液体試料211中の被検体の特性を示すものとなる。

次に、本発明の第10の実施形態について説明する。図18は、本発明の第10の実施形態による、全反射減衰を利用した測定装置の要部の平面形状を示すも

のである。なお本実施形態の測定装置は表面プラズモン共鳴測定装置であり、この図18においては、図7中の要素と同等の要素に対して、同図中のものと同番号を付してある。すなわち、20が矢印R方向に間欠的に回転するターンテーブル、70が試料自動供給機構、76がチップ供給手段、77が表面プラズモン共鳴測定手段、78がチップ排出手段である。

本例において、ターンテーブル20は96個の測定ユニット80を支持して、 3.75° ($=360 \div 96$)の角度間隔で間欠的に回転するように構成されている。そしてチップ供給手段76は、96個の測定ユニット80を収容したウェルプレート240をセット部241に受け入れ、そこから測定ユニット80を1個ずつ順次ターンテーブル20の上に供給する。なお本例では、測定ユニット80の金属膜上に予め、図2に示したセンシング物質14と同様のセンシング物質が固定され、該測定ユニット80はその状態でターンテーブル20の上に供給される。

また液体試料15も96穴のウェルプレート242の各ウェルに予め貯えられ、このウェルプレート242が試料自動供給機構70のセット部243にセットされ、そこから各試料15が、ターンテーブル20上の測定ユニット80に供給される。表面プラズモン共鳴測定手段77による測定は、既に説明したの同様にしてなされる。そして、測定に供された後の測定ユニット80は、チップ排出手段78によって、ターンテーブル20から回収用ウェルプレート244の中に排出される。

以上のような構成の装置は、所定のセンシング物質に結合する特定物質を見いだす、前述のランダムスクリーニングに好適に使用され得るものである。

先に述べた通り、装置周囲の温度変化によって液体試料15の屈折率が変わると、表面プラズモン共鳴測定装置による測定値が変化してしまう。以下、この液体試料15の温度変化を防止するための構成について説明する。

図19は、前述した試料自動供給機構70のセット部243の側面形状を示すものである。図示の通りこのセット部243には、ウェルプレート242の各ウェル（液体試料15を貯える部分）を収める96個の凹部245aを有する金属ブロック245が配設され、この金属ブロック245には、その温度を変化させるペルチェ素子やヒータ等からなる温度調節手段246と、該金属ブロック245の温度を検出する温度センサ247とが取り付けられている。この温度センサ247の温度検出信号S1はコントローラ

248に入力され、コントローラ248がこの温度検出信号S 1に基づいて温度調節手段246の駆動を制御することにより、金属ブロック245の温度が予め定められた設定温度に保たれる。なお金属ブロック245は、熱伝導率の高い例えば銅等から形成するのが望ましい。

以上のようにして金属ブロック245の温度を設定温度に保てば、ウェルプレート242の各ウェルに貯えられて測定ユニット80に供給される液体試料15もこの設定温度に維持されるので、該液体試料15の屈折率はその温度に応じて変化して、表面プラズモン共鳴測定装置による測定値が変化してしまうことを防止できる。

金属ブロック245の温度を設定温度に保つためには、上述のように金属ブロック245に取り付けられたペルチェ素子やヒータ等からなる温度調節手段246を用いる代わりに、図20に示す本発明の第11実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置のように、温度調節された液体を循環させる機構を用いてもよい。

すなわち、この図20に示す表面プラズモン共鳴測定装置においては、金属ブロック245に、その全域をくまなく通過する液体流路245bが形成され、この液体流路245bの上流端および下流端には循環通路250が接続されている。そしてこの循環通路250の途中には、例えば水等の液体を循環圧送させるポンプ251と、この液体を加温するヒータ252とが設けられている。

上記ヒータ252の駆動は、図19に示したのと同様の温度センサ247およびコントローラ248によって制御され、それにより、循環通路250を流れて金属ブロック245の液体流路245bに送られる液体の温度が予め定められた設定温度に保たれ、ひいては金属ブロック245の温度がこの設定温度に保たれる。こうして金属ブロック245の温度を設定温度に保つことにより、この場合も、液体試料15の屈折率はその温度に応じて変化して測定値が変化してしまうことを防止できる。

なお、上述のように液体試料15の温度変化によって測定値が変化してしまうことを防止する上では、ターンテーブル20上に供給された後の測定ユニット80の中の液体試料15の温度変化も抑制することが望ましい。以下、そのように形成された、本発明の第12実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置について説明する。

図21は、本発明の第12実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の一部

の斜視形状を示すものである。なお同図においては、図18および図19中に示されているものと同等の要素について、それらの図におけるのと同じ番号を付して示してある。

本実施形態の装置ではターンテーブル20の上に、概略、高さの低い円筒形部材の上側の開口が円板によって閉じられた形のカバー260が配置され、ターンテーブル20の上方の空気がこのカバー260の内部に閉じ込められて、カバー260の外と流通し難くなっている。ただしこのカバー260には、最小限、試料自動供給機構70の試料滴下用ピペット71を受け入れるための小さな開口260a、光学系の部分がケース262に収められてなる表面プラズモン共鳴測定手段77を受け入れるための開口260b、図示外のチップ供給手段を受け入れるための小さな開口260c、および同じく図示外のチップ排出手段を受け入れるための小さな開口260dが設けられている。

そしてカバー260には、その内部の温度を変化させるペルチェ素子やヒータ等からなる温度調節手段246と、該カバー260内の温度を検出する温度センサ247とが取り付けられている。この温度センサ247の温度検出信号S1はコントローラ248に入力され、コントローラ248がこの温度検出信号S1に基づいて温度調節手段246の駆動を制御することにより、カバー260内の温度が予め定められた設定温度に保たれる。

以上のようにしてカバー260内の温度を設定温度に保てば、ターンテーブル20上の測定ユニット80の中の液体試料15もこの設定温度に維持されるので、該液体試料15の屈折率はその温度に応じて変化して、表面プラズモン共鳴測定装置による測定値が変化してしまうことを防止できる。

なお、以上説明のようにターンテーブル20上の測定ユニット80中の液体試料15を設定温度に保つ機構と、前述の図19、図20に示したように測定ユニット80に供給する前の液体試料15を設定温度（上記設定温度と同じ値）に保つ機構の双方を併せて適用してもよく、そのようにすれば、温度によって測定値が変化してしまうことを防止する効果はさらに顕著なものとなる。

また、以上説明のように試料15を設定温度に保つ機構は、表面プラズモン共鳴測定装置に限らず、図9や図10に示したような漏洩モードセンサーにおいても

適用可能であり、そのようにした場合も、上述と同様に温度によって測定値が変化してしまうことを防止する効果が得られる。

ここで液体試料15が、先に説明したように被検体を溶媒に溶解させてなるもの等である場合は、被検体の特性を正確に求めるために、該液体試料15を表面プラズモン共鳴測定に供する前に十分に攪拌して被検体の濃度を均一にしておくことが望まれる。それは、表面プラズモン共鳴測定に限らず、図9や図10に示したような漏洩モードセンサーによる測定の場合にも同様に言えることである。

このように液体試料15を十分に攪拌するためには、例えば図21の装置を例にとって説明すれば、ターンテーブル20の上に所定数の測定ユニット80が支持されたならば、表面プラズモン共鳴測定に入る前にこのターンテーブル20を高速で一方向に連続回転させたり、あるいは、このターンテーブル20を正方向、逆方向に交互に何回か回転させるのが効果的である。

さらに、同じく図21の装置を例にとって説明すれば、試料自動供給機構70の試料滴下用ピペット71によって液体試料15を測定ユニット80の中に滴下供給した後、このピペット71の先端を測定ユニット80に貯えられた液体試料15の中に進入させ、その状態でピペット71内に液体試料15を吸入した後、該液体試料15を再度測定ユニット80内に吐き出す、という操作を何回か行なうようにしても、液体試料15を良好に攪拌することができる。

以上説明した実施形態の装置は全て、複数の測定ユニットを支持する支持体としてターンテーブルを用いるものであるが、次に、往復直線移動するタイプの支持体等を用いる実施形態について説明する。

図22は、本発明の第13の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の斜視形状を示すものである。なお同図においては、図2中に示されているものと同等の要素について、この図2におけるのと同じ番号を付して示してある。

本実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置は、測定ユニット10を支持する支持体として、互いに平行に配された2本のガイドロッド400, 400に摺動自在に係合し、それらに沿って図中の矢印Y方向に直線移動自在とされたスライドブロック401が用いられている。そしてこのスライドブロック401には、上記ガイドロッド400, 400と平行に配された精密ねじ402が螺合され、この精密ねじ402はそれとともに

に支持体駆動手段を構成するパルスモータ403によって正逆回転されるようになっている。

なおこのパルスモータ403の駆動は、モータコントローラ404によって制御される。すなわちモータコントローラ404には、スライドブロック401内に組み込まれてガイドロッド400, 400の長手方向における該スライドブロック401の位置を検出するリニアエンコーダ（図示せず）の出力信号S 40が入力され、モータコントローラ404はこの信号S 40に基づいてパルスモータ403の駆動を制御する。

またガイドロッド400, 400の側下方には、それに沿って移動するスライドブロック401をそれぞれ左右から挟む形で、レーザ光源31および集光レンズ32と、光検出器40とが配設されている。これらのレーザ光源31集光レンズ32および光検出器40は、図2の装置におけるものと基本的に同様のものである。

ここで本実施形態においては、一例として8個の測定ユニット10を連結固定してなるスティック状のユニット連結体410が用いられ、測定ユニット10は8個一列に並べた状態でスライドブロック401にセットされるようになっている。図23は、このユニット連結体410の構造を詳しく示すものである。ここに示される通りユニット連結体410は、図2に示したものと同様の測定ユニット10が8個、連結部材411により連結されてなるものである。

このユニット連結体410は例えば図24に示すように、複数（本例では12個）まとめてプレート420にセットされ、この状態で運搬および取扱いがなされる。つまりこの1枚のプレート420によって、測定ユニット10は96個単位で運搬され、かつ取り扱われる。

なお、このように測定ユニット10を複数まとめてユニット連結体410として取り扱う場合は、測定ユニット10に液体試料を供給する手段として、図25に示すような分注機430を使用するのが望ましい。この分注機430は、ユニット連結体410における測定ユニット10の数と同数の分注ノズル431が、これらの測定ユニット10の配置ピッチと同じピッチで支持部材432に支持されてなるものであり、1つのユニット連結体410の複数の測定ユニット10に同時に液体試料を分注可能であるので、試料供給作業の能率を高めることができる。

図22の表面プラズモン共鳴測定装置を使用する際には、図示しない供給手段

により、図24に示したプレート420から1つのユニット連結体410がスライドブロック401のユニットセット部401aにセットされる。なおスライドブロック401は図示される通り、左右方向（図中の上下方向）に貫通した開口401bを有する枠状の部材からなるので、そこにセットされた測定ユニット10に対して、レーザ光源31から発せられた測定用の光ビーム30が照射され得る。また、測定ユニット10の誘電体ブロック11と金属膜12との界面で全反射した光ビーム30が、光検出器40によって検出され得る。

本装置において表面プラズモン共鳴測定を行なう際、パルスモータ403の駆動によってスライドブロック401が移動され、該スライドブロック401はまず、第1番目つまり図22中で最も右方にある測定ユニット10が測定用光ビーム30の照射を受ける位置で停止される。そして、この測定ユニット10の試料に対する表面プラズモン共鳴測定が、既に説明したのと同様にしてなされる。

この測定が終了したならば、スライドブロック401はパルスモータ403の回転駆動によって、測定ユニット10の配置ピッチと同じ距離だけ図22中で右方に移動され、その位置で停止される。それにより、第2番目の測定ユニット10に測定用光ビーム30が照射され得る状態となり、この測定ユニット10の試料に対して同様に表面プラズモン共鳴測定がなされる。以下同様にして、スライドブロック401の間欠移動および表面プラズモン共鳴測定が繰り返され、8個の測定ユニット10全ての試料に対して表面プラズモン共鳴測定がなされる。

以上の操作が終了すると、パルスモータ403が上述の場合とは逆方向に回転駆動され、スライドブロック401は所定の左端位置に戻される。1つの試料に対して表面プラズモン共鳴測定を1回だけ行なう場合は、その位置で図示外の手段を用いてスライドブロック401からユニット連結体410が取り出される。一方、1つの試料に対して表面プラズモン共鳴測定を所定の時間間隔をおいて複数回行なう場合は、スライドブロック401が上記左端位置から再度右方に間欠的に移動され、前述と同様にして8個の測定ユニット10の各試料に対して表面プラズモン共鳴測定がなされる。以後、スライドブロック401を上記左端位置に戻す操作、および表面プラズモン共鳴測定の操作を反復することにより、1つの測定ユニット10の試料に対する測定を何回でも行なうことができる。

なお、以上説明したスライドブロック401を直線移動させる機構は、表面プラズモン共鳴測定装置に限らず、図9や図10に示したような漏洩モードセンサーに対しても同様に適用可能であることは勿論である。

また、ユニット連結体410の代わりに、図26やあるいは図27に示すようなユニット連結体を用いることも可能である。図26に示すユニット連結体440は、例えば図23に示した誘電体ブロック11と同様の材料を用いて1本の角柱状の誘電体バー441が形成され、ここに複数の有底の穴442が形成されてその周囲のバー441の部分が試料保持部とされ、そして上記穴442の底面上に金属膜12およびセンシング物質14が形成されてなるものである。つまりこのユニット連結体440においては、1つの穴442毎に測定ユニットが構成されている。

上述のような構成のユニット連結体440は、図23に示したユニット連結体410のように測定ユニット10を1個ずつ形成した後、それらを複数連結して構成するものと比べれば、より容易に製造可能で、コストダウンを実現できる。

一方、図27に示すユニット連結体450は、ユニット支持板451に形成された複数のユニット支持孔452に、それぞれ測定ユニット460が嵌合支持されてなるものである。測定ユニット460は、基本的には図23に示した測定ユニット10と同様のものであるが、四角錐の一部を切り取った形状とされてテーパ状の上記ユニット支持孔452に嵌合し、該ユニット支持孔452を通り抜けないようにになっている。

このようなユニット連結体450を適用する場合は、予め1枚のユニット支持板451にそれぞれ複数の測定ユニット460を支持させ、そのようにしたユニット支持板451を複数、例えば図24のプレート420にセットして取り扱うようにしてもよい。あるいは、1枚のユニット支持板451を例えば図22の装置のスライドブロック401に固定しておき、該ユニット支持板451に複数の測定ユニット460を1個ずつ供給し、測定が終了したならばそれらの測定ユニット460をユニット支持板451から取り外して、新しい複数の測定ユニット460をユニット支持板451に供給するようにしてもよい。

なお上述のユニット連結体450と比べると、図23のユニット連結体410や図26のユニット連結体440は、複数の測定ユニットが互いに分離不可能に固定されていることから、表面プラズモン共鳴測定装置上での位置精度が出しやすく、また、

小さな測定ユニットを把持する必要が無いことからハンドリング性に優れて、測定処理の能率向上に寄与できるものとなる。

次に、本発明の第14の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置について説明する。図28は、本発明の第14の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の側面形状を示すものである。なお同図においては、図2中に示されているものと同等の要素について、この図2におけるのと同じ番号を付して示してある。

本実施形態の表面プラズモン共鳴測定装置は、測定ユニット10を支持する支持体として、図中の矢印Y方向に直線状に延びる支持バー500が用いられている。そしてこの支持バー500には、その長さ方向に亘って互いに所定間隔をおいて複数のユニット支持孔501が形成され、それらのユニット支持孔501に1つずつ測定ユニット502が嵌合支持されるようになっている。測定ユニット502は、基本的には図2に示した測定ユニット10と同様のものであるが、四角錐の一部を切り取った形状とされてテーパ状の上記ユニット支持孔501に嵌合し、該ユニット支持孔501を通り抜けないようになっている。

上記支持バー500の下方にはそれと平行に延びるガイドレール520が配置され、このガイドレール520には、該ガイドレール520に沿って、つまり矢印Y方向に移動自在とされたスライドブロック521が組み合わされている。このスライドブロック521は、そこに搭載している駆動手段531から駆動力を得て、ガイドレール520に沿って往復移動可能となっている。

また上記スライドブロック521の上には、矢印Y方向と直角なX方向に延びるガイドレール522が固定され、このガイドレール522には、それに沿って移動自在とされたスライドブロック523が組み合わされている。このスライドブロック523は、そこに搭載している駆動手段533から駆動力を得て、ガイドレール522に沿って往復移動可能となっている。

そしてスライドブロック523の上には、光学ユニット524が固定されている。この光学ユニット524には、測定用の光ビーム30を発するレーザ光源31、該レーザ光源31から発散光状態で発せられた光ビーム30を平行光化するコリメーターレンズ525、平行光となった光ビーム30を反射させて、測定ユニット502の誘電体ブロック11と金属膜12との界面に向けて進行させるミラー526、このミラー526で反射し

た光ビーム30を集光する集光レンズ527、上記界面で全反射した光ビーム30を反射させるミラー528、およびこのミラー528で反射した光ビーム30を検出する光検出器40が搭載されている。

本実施形態の装置によって表面プラズモン共鳴測定を行なう際、光学ユニット524はまず、図中の2点鎖線表示の待機位置に設定される。この位置は、Y方向については第1番目つまり図中で最右方の測定ユニット502と整合し、X方向については、この第1番目の測定ユニット502に対して側方に（図中で奥方か手前側に）外れた位置である。

この状態で、複数の測定ユニット502が、図示外の供給手段を用いて支持バー500の複数のユニット支持孔501にそれぞれ供給され、それらに各々液体試料15が供給される。次いで駆動手段533が正方向に駆動されてスライドブロック523がX方向に所定距離動かされ、光学ユニット524が、第1番目の測定ユニット502の誘電体ブロック11と金属膜12との界面に光ビーム30を照射できるX方向位置に設定される。

次いでレーザ光源31が駆動されて上記界面に光ビーム30が照射され、該界面で全反射した光ビーム30が光検出器40により検出されて、表面プラズモン共鳴測定がなされる。この測定自体は、既に説明した各実施形態におけるのと同様になされる。

この第1番目の測定ユニット502の液体試料15に対する測定が終了すると、駆動手段533が逆方向に駆動されて、スライドブロック523がX方向（上記とは逆方向）に所定距離動かされ、光学ユニット524が前記待機位置に戻される。次いで駆動手段531が駆動されて、スライドブロック521が支持バー500のユニット支持孔501の配置ピッチと同じ距離だけ、図中で左方に移動される。次いで駆動手段533が正方向に駆動されてスライドブロック523がX方向に所定距離動かされ、光学ユニット524が、第2番目の測定ユニット502の誘電体ブロック11と金属膜12との界面に光ビーム30を照射できるX方向位置に設定される。

次いでレーザ光源31が駆動されて上記界面に光ビーム30が照射され、該界面で全反射した光ビーム30が光検出器40により検出されて、表面プラズモン共鳴測定がなされる。

以下、同様の操作が繰り返されることにより、第3番目、第4番目、第5番目……の各測定ユニット502の液体試料15に対して表面プラズモン共鳴測定がなされる。このようにして、全ての測定ユニット502の液体試料15に対する測定が終了すると、駆動手段531が上述の測定の場合とは逆方向に駆動されて、スライドブロック521が図中で右方に移動され、光学ユニット524が前述の待機位置に戻される。

この後、以上説明したのと同様の操作を繰り返せば、1つの測定ユニット502の液体試料15に対して複数の所定回の測定を行なうことができる。所定回の測定が終了したならば、光学ユニット524が前述の待機位置に戻された後、測定ユニット502が図示外の排出手段によって全て支持バー500から排出される。

その後、測定ユニット502が前述と同様にして支持バー500のユニット支持孔501にそれぞれ供給され、それらに未測定の液体試料15が供給されると、それらの液体試料15に対して同様に表面プラズモン共鳴測定がなされる。

なお、以上説明したように、複数の測定ユニット502は静止させておいて、光学ユニット524の方を移動させる機構は、表面プラズモン共鳴測定装置に限らず、図9や図10に示したような漏洩モードセンサーに対しても同様に適用可能である。また、円形の支持体において円弧に沿って複数の測定ユニットを支持させておき、測定用光学系をそれらの測定ユニットに沿って円運動させて、各測定ユニットの試料に対する測定を順次行なうことも可能である。

次に、測定ユニット毎の測定結果が取り違えて評価されることを防止できるようにした、本発明の第15の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置について説明する。

図29は、本発明の第15の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部の構成を示すものである。この装置は基本的に、図21に示したものと同様のターンテーブル20および測定ユニット80を用いて表面プラズモン共鳴測定を行なうものである。また測定対象の液体試料は図18に示したのと同様のウェルプレート242の各ウェルに貯えて供給され、分注用ピペット71を備えた試料自動供給機構70を用いて測定ユニット80に分注される。

本実施形態の装置は、一例として前述のランダムスクリーニングに使用されるものであり、そこで、測定ユニット80の誘電体ブロックの一面に形成された金属

膜の上に前記センシング物質が固定され、このセンシング物質と結合する特定物質（被検体）を含んでいる可能性のある試料が測定にかけられるようになっている。また各測定ユニット80には、それらの1つ1つを識別するための製造番号（シリアルナンバー）を示したバーコード80bが取り付けられている。なお以下においては、上記センシング物質をレセプター、試料をリガンドと称する。

また本実施形態では、表面プラズモン共鳴測定に関連する情報を管理するためのコンピュータシステム600と、この情報を管理するとともに光検出器40の出力信号Sに基づいて測定結果を出すコンピュータシステム610とが設けられている。コンピュータシステム600は、例えば本体部601、ディスプレイ602およびキーボード603等を備えてなる汎用パーソナル・コンピュータから構成されている。このコンピュータシステム600の本体部601には、上記測定ユニット80のバーコード80bを読み取る第1のバーコード読取機604が接続されている。この第1のバーコード読取機604は、測定ユニット80に上記レセプターを固定する作業をする場所に設置されている。

一方コンピュータシステム610も、例えば本体部611、ディスプレイ612およびキーボード613等を備えてなる汎用パーソナル・コンピュータから構成されている。このコンピュータシステム610の本体部611には、上記測定ユニット80のバーコード80bを読み取る第2のバーコード読取機614が接続されている。この第2のバーコード読取機614は、測定ユニット80に上記リガンドを分注する場所に設置されている。

またウェルプレート242には、その各ウェルに貯えられたリガンドの種類を示すバーコード242bが貼着されており、このバーコード242bが第3のバーコード読取機620によって読み取られるようになっている。この第3のバーコード読取機620は、コンピュータシステム610の本体部611に接続されている。

以下、この装置の作用について、測定操作の流れを示す図30も参照して説明する。この図30においては、コンピュータシステム600および610においてなされる、測定に関わる情報処理の流れを右列に示し、この情報の処理と関連する操作の流れを左列に示してある。

まず操作の流れとして第1番目に、メーカーにおいて測定ユニット80が製造さ

れ、そのとき該測定ユニット80に前述のシリアルナンバーを示すバーコード80bが貼着される（ステップP1）。この際、測定ユニットの製造管理のためにキーボード603等を用いて、各バーコード80bが示しているシリアルナンバーがコンピュータシステム600の所定の記憶手段に登録される（ステップQ1）。そしてバーコード80bが貼着された後に、測定ユニット80を構成する誘電体ブロックに前述の金属膜が形成される（ステップP2）。

次いで、この測定ユニット80にレセプターが固定される（ステップP3）。このとき、第1のバーコード読取機604によって測定ユニット80のバーコード80bが示しているシリアルナンバーが読み取られるとともに、固定されたレセプターの種類を示す情報Fがキーボード603等を用いて入力され、該情報Fが測定ユニット80のシリアルナンバーと対応付けてコンピュータシステム600の記憶手段に記憶、登録される（ステップQ2）。コンピュータシステム600は例えばインターネットや専用の通信回線を利用して、この情報Fをコンピュータシステム610に転送する。コンピュータシステム610はこの情報Fを、本体部611の所定の記憶手段に記憶させる。

レセプターを固定した測定ユニット80は、図29の装置のターンテーブル20に支持される（ステップP4）。この際、測定ユニット80をターンテーブル20に支持させる前あるいは後に、第2のバーコード読取機614によって測定ユニット80のバーコード80bが示しているシリアルナンバーが読み取られて、コンピュータシステム610に入力される。コンピュータシステム610は記憶している上記情報Fに基づいて、入力されたシリアルナンバーと対応するレセプターの種類を読み出し、それをディスプレイ612に表示させる。それにより装置使用者は、これから使用する測定ユニット80に正しいレセプターが貼着されているか否かを確認することができる（ステップQ3）。

次いで、ターンテーブル20に支持された測定ユニット80にリガンドが分注される（ステップP5）。この際、ウェルプレート242の各ウェルに貯えられたリガンドの種類を示すバーコード242bが、第3のバーコード読取機620によって読み取られる。

ウェルプレート242の各ウェルに貯えられたリガンドは所定の順序で測定ユニ

ット80に分注されるものであり、また測定ユニット80も上記第2のバーコード読取機614を通過してから所定のシーケンスに従ってリガンド分注位置に送られて来るものである。そこでコンピュータシステム610は、第2のバーコード読取機614および第3のバーコード読取機620からの各情報GおよびHに基づいて、各測定ユニット80に分注されたりガンドの種類を求め、それを測定ユニット80のシリアルナンバーと対応付けて記憶手段に記憶、登録させる（ステップQ4）。

次に、前記レセプターとリガンドとを反応させる所定の時間が経過した後、ターンテーブル20に支持された測定ユニット80に対して表面プラズモン共鳴測定がなされる（ステップP6）。本実施形態の場合この測定は、先に述べた通りレセプターと結合するリガンドを見出すためになされるものであり、その測定は、図14および図15に示した第9実施形態におけるのと同様に、光検出器40の出力信号Sに基づいてなされ得る。

コンピュータシステム610は、上記出力信号Sに基づいて各レセプターとリガンドとの反応結果を求め、さらにその反応結果からレセプターとリガンドとの結合状態を判定し、それらの測定結果を、測定ユニット80のシリアルナンバーと対応付けて記憶手段に記憶、登録させる（ステップQ5）。

このようにして求められた測定結果は、コンピュータシステム610のディスプレイ612に表示される（ステップQ6）。なお、この測定結果の表示例を下の（表1）に示す。

【表1】

カップ No.	レセプター種類	リガンド種類	反応結果	判 定
22668000	A	10001	5	×
22668001	A	10002	2	×
22668002	A	10003	0	×
22668003	A	10004	250	○
22668004	B	10005	10	×
22668005	B	10006	1340	○
:	:	:	:	:

以上説明した通り本実施形態では、レセプター、リガンドおよび測定結果のいずれもが、測定ユニット80のシリアルナンバーと対応付けて記憶手段に記憶され

るので、意図しないレセプタートリガンドとの組合せについて測定がなされたり、あるいは、この組合せの中のあるものについての測定結果を別の組合せについての測定結果として取り違えて表示してしまうことが防止される。

なお、測定ユニットを識別する手段としては、上で説明したバーコード80bに限らず、その他磁気記録層、半導体メモリ、OCRで読み取られる印刷文字等を用いることもできる。

また上記の例では、測定結果をコンピュータシステム610のディスプレイ612に表示させるようにしているが、測定結果をプリンタから出力して紙面に記録させるようにしてもよい。

次に、本発明の第16の実施形態について説明する。図31は、本発明の第16の実施形態による表面プラズモン共鳴測定装置の要部の斜視形状を示している。この表面プラズモン共鳴測定装置は、図5に示したものと比較すると、光ビーム30を収束させる光学系および誘電体ブロックが異なるものである。すなわち、本実施形態では三角プリズム状の誘電体ブロック780が用いられ、その上面に金属膜12が形成されている。一方光学系は、半導体レーザ等のレーザ光源31から発散光状態で発せられた光ビーム30を平行光化するコリメーターレンズ781と、このコリメーターレンズ781を経た光ビーム30を一方向にのみ収束させてくさび形ビームとするシリンドリカルレンズ782と、誘電体ブロック780と金属膜12との界面780aで全反射して一方向にのみ発散光状態となっている光ビーム30を平行光化するシリンドリカルレンズ783とから構成されている。

上記シリンドリカルレンズ782は、くさび形ビームである光ビーム30が上記界面780aで焦点を結ばないように配設されている。そのため、この光ビーム30の界面780aにおける矩形スポットのサイズは縦500 μ m×横1000 μ m程度と比較的大きなものとなっている。そこで、金属膜12に微細な凹凸が存在しても、その凹凸を平均化した状態で測定がなされるようになり、測定値に大きなバラツキが生じることを防止できる。

なおこの場合も、図5に示したセンシング媒体14と同様のセンシング媒体を金属膜12の表面に固定し、それと試料15中の特定物質とを結合反応させてもよい。そのようにする場合でも、光ビーム30の界面780aにおける矩形スポットのサイズ

が比較的大きなものとなっていることから、結合反応特性を平均化した状態で測定がなされ、測定値に大きなバラツキが生じることを防止できる。

また、本実施形態で採用しているシリンドリカルレンズ光学系によれば、光検出器40の検出面上での暗線の湾曲を補正する光学系が不要となるので、光学系のコストを低く抑えることができる。

以上、レンズ光学系の構成により、光ビームが誘電体ブロックと金属膜との界面でデフォーカス状態となるようにした実施形態を説明したが、このデフォーカス状態を作り出すためには、その他の構成を採用することもできる。

例えば図32に示す測定ユニット800は、透明誘電体ブロック811がデフォーカス状態を作り出す光学系の一部を構成するように形成されたものである。すなわちこの測定ユニット800は、直方体状に形成された透明誘電体ブロック811と、この誘電体ブロック811の上面上に形成された例えば金、銀、銅、アルミニウム等からなる金属膜12と、この金属膜12の上に固定されたセンシング媒体14と、金属膜12の上に側方が閉じられた空間を画成する筒状部材からなる試料保持枠13とから構成されている。

このように直方体状に形成された透明誘電体ブロック811に光ビーム30を収束光の状態に入射させると、該透明誘電体ブロック811の形状に起因して非点収差が生じ、光ビーム30は誘電体ブロック811と金属膜12との界面811aでデフォーカス状態となる。

次に、図33を参照して本発明の第17の実施形態について説明する。この第17実施形態の全反射減衰を利用したセンサーは、先に説明した漏洩モードセンサーであり、本例でも測定チップ化された測定ユニット990を用いるように構成されている。この測定ユニット990を構成する誘電体ブロック11の一面(図中の上面)にはクラッド層991が形成され、さらにその上には光導波層992が形成されている。

誘電体ブロック11は、例えば合成樹脂やBK7等の光学ガラスを用いて形成されている。一方クラッド層991は、誘電体ブロック11よりも低屈折率の誘電体や、金等の金属を用いて薄膜状に形成されている。また光導波層992は、クラッド層991よりも高屈折率の誘電体、例えばPMMAを用いてこれも薄膜状に形成されている。クラッド層991の膜厚は、例えば金薄膜から形成する場合で36.5nm、光導波

層992の膜厚は、例えばP M M Aから形成する場合で700 n m程度とされる。

上記構成の漏洩モードセンサーにおいて、レーザ光源31から出射した光ビーム30を誘電体ブロック11を通してクラッド層991に対して全反射角以上の入射角で入射させると、該光ビーム30が誘電体ブロック11とクラッド層991との界面11 aで全反射するが、クラッド層991を透過して光導波層992に特定入射角で入射した特定波数の光は、該光導波層992を導波モードで伝搬するようになる。こうして導波モードが励起されると、入射光のほとんどが光導波層992に取り込まれるので、上記界面11 aで全反射する光の強度が鋭く低下する全反射減衰が生じる。

光導波層992における導波光の波数は、該光導波層992の上の試料15の屈折率に依存するので、全反射減衰が生じる上記特定入射角を知ることによって、試料15の屈折率や、それに関連する試料15の特性を分析することができる。信号処理部61は、以上の原理に基づいて試料15中の特定物質を定量分析し、その分析結果が図示外の表示部に表示される。

本実施形態でも集光レンズ32は、円錐形ビームである光ビーム30が上記界面11 aで焦点を結ばないように、つまりいわゆるデフォーカス状態となるように配設されている。そのため、この光ビーム30の界面11 aにおけるスポットサイズは500 μ m \times 500 μ m程度となっている。そこで、例えばクラッド層991や光導波層992に微細な凹凸が存在していても、その凹凸を平均化した状態で測定がなされるようになり、測定値に大きなバラツキが生じることを防止できる。

次に、本発明による表面プラズモン共鳴測定方法の実施の形態について説明する。図3 4は、本発明の表面プラズモン共鳴測定方法の一つの実施形態により試料分析する際の操作の流れを説明する図である。

この図3 4中の100と200はそれぞれ、測定ユニットとターンテーブルとを示している。なおこの測定ユニット100は、基本的に図1における測定ユニット10と同様に、誘電体ブロック、金属膜および試料保持枠が一体化されてチップ化されたものであるので、ここでは以下、測定チップと称する。一方ターンテーブル200は等角度間隔で配された一例として96個（図中では概略表示としているので、個数は合致していない）のチップ支持部300を有し、該チップ支持部300の角度間隔と等しい角度ずつ図中反時計方向に間欠的に回転する。この間欠回転の時間間隔

は、本例では2秒である。

また図中に矢印で示す位置F 1, F 2, F 3, F 4およびF 5はそれぞれ、測定チップ供給、センシング物質供給、測定、試料注入および測定チップ排出の処理がなされる位置を示している。なお上記のセンシング物質は、図2に示されたセンシング物質14と同様に試料中の特定物質と結合するものであり、その具体例も先に説明した通りである。

まず同図Aに示すように、測定チップ供給位置F 1から、金属膜上に予めセンシング物質固定膜が取り付けられた測定チップ100をターンテーブル200のチップ支持部300に1個ずつ供給し、そこに支持させる。

次にターンテーブル200が1回回転すると、そのチップ支持部300に支持されている測定チップ100は同図Bに示すセンシング物質供給位置F 2に配され、そこでこの測定チップ100内にセンシング物質が供給される。

このセンシング物質供給は、上記測定チップ100の供給と並行してなされる。そしてターンテーブル200が96回回転つまり1回転されると、センシング物質が収められた測定チップ100が全てのチップ支持部300に支持された状態で、ターンテーブル200は初期位置に戻る。このようにターンテーブル200が初期位置に戻るまでに要する時間は、 $2 \times 96 = 192$ 秒である。同図(3)はこの状態を示すものである。その後、必要に応じてこのまま所定の時間待機する。

次に同図Dに示すように、測定位置F 3において、前述した表面プラズモン共鳴測定操作と同様の操作を行なう。ただしこの測定操作は、まだ試料が供給されていない測定チップ100に対してなされ、その状態下での光検出器40の出力信号S(例えば図2参照)が測定のベースラインとして検出される。

次にターンテーブル200が1回回転すると、上記ベースラインの検出操作を受けた測定チップ100は同図Eに示す試料注入位置F 4に配され、そこでこの測定チップ100内に試料が注入される。

この試料注入は、上記ベースラインの検出操作と並行してなされる。そしてターンテーブル200が96回回転つまり1回転されると、全ての測定チップ100に対してベースラインの検出操作および試料注入がなされて、ターンテーブル200は初期位置に戻る。

次に同図Fに示すように、測定位置F 3において表面プラズモン共鳴測定操作を行なう。この測定操作は、試料が供給されている測定チップ100に対してなされ、前述した全反射減衰角 θ_{sp} が求められる。ターンテーブル200が96回回転つまり1回転すると、全ての測定チップ100について1回ずつ測定が終了し、該ターンテーブル200は初期位置に戻る。

そして、引き続きターンテーブル200の回転を続けさせて、測定位置F 3での表面プラズモン共鳴測定を行なえば、各測定チップ100に関して順次2回目、3回目……と複数回の測定がなされ得る。

このように本測定方法においては、ある1つの測定チップ100における試料に関して表面プラズモン共鳴の状態を検出した後、ターンテーブル200を1回転させてその試料について次の測定をするまでの間に、別の測定チップ100における試料に関して次々と同様に表面プラズモン共鳴の状態を検出できるから、多数の試料についての測定を短時間で能率的に行なえるようになる。

ターンテーブル200が所定のn回目の回転に入ったとき、各測定チップ100の試料に関してn回目の測定がなされるが、このn回目の測定を終えた測定チップ100は、同図Gに示す測定チップ排出位置F 5においてターンテーブル200上から排出される。

なお、ターンテーブル200上の全ての測定チップ100に対して試料注入が完了したならば、測定に入る前に必要に応じてターンテーブル200を停止状態にして、所定時間、試料と前記センシング物質との反応を待つようにしてもよい。

図35は、上述の方法による試料（検体）の多点測定結果の例を2つ示すものである。ここで横軸のサンプリング時間は、試料注入後に各回の測定がなされるまでの時間を追って示してある。また縦軸の結合量は、センシング物質と特異的に結合した試料中の特定物質の量であり、これは表面プラズモン共鳴検出信号の変化、すなわち前述した暗線の移動量と対応している。

ここに示される通り、多点測定すれば、最終的な結合量のみを求める場合と異なって、結合量が飽和状態に至るまでの時間等も知ることができる。

以上、ターンテーブル200を用いる場合に適用された表面プラズモン共鳴測定方法について説明したが、本発明による表面プラズモン共鳴測定方法はそれに限ら

ず、前述した往復直線移動するタイプの支持体等を用いる場合にも適用可能であり、そしてその場合にも同様の効果を奏するものである。

請求の範囲

1. 誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された薄膜膜、およびこの薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置。

2. 誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された薄膜層、この薄膜層の表面上に配されて試料中の特定成分と相互作用を生じるセンシング物質、およびこのセンシング物質の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置。

3. 誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された金属膜からな

る薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置。

4. 誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成された金属膜からなる薄膜層、この薄膜層の表面上に配されて試料中の特定成分と相互作用を生じるセンシング物質、およびこのセンシング物質の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置。

5. 誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層並びにその上に形成された光導波層からなる薄膜層、およびこの薄膜層の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モードの励起による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置。

6. 誘電体ブロック、この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層並びにその上に形成された光導波層からなる薄膜層、この薄膜層の表面上に配されて試料中の特定成分と相互作用を生じるセンシング物質、およびこのセンシング物質の表面上に試料を保持する試料保持機構を備えてなる複数の測定ユニットと、

これら複数の測定ユニットを支持した支持体と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件が得られるように種々の入射角で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モードの励起による全反射減衰の状態を検出する光検出手段と、

前記複数の測定ユニットの各誘電体ブロックに関して順次前記全反射条件および種々の入射角が得られるように、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、各測定ユニットを順次前記光学系および光検出手段に対して所定位置に配置する駆動手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置。

7. 前記光学系および光検出手段が静止状態に保たれるものであり、

前記駆動手段が、前記支持体を移動させるものであることを特徴とする請求項1から6いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

8. 前記支持体が、回動軸を中心とする円周上に前記複数の測定ユニットを支持するターンテーブルであり、

前記駆動手段が、このターンテーブルを間欠的に回動させるものであることを特徴とする請求項 7 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

9. 前記支持体が、前記複数の測定ユニットを直線的に 1 列に並べて支持するものであり、

前記駆動手段がこの支持体を、前記複数の測定ユニットの並び方向に間欠的に直線移動させるものであることを特徴とする請求項 7 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

10. 前記支持体が静止状態に保たれるものであり、

前記駆動手段が、前記光学系および光検出手段を移動させるものであることを特徴とする請求項 1 から 6 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

11. 前記支持体が、円周上に前記複数の測定ユニットを支持するものであり、

前記駆動手段が、前記光学系および光検出手段を、前記支持体に支持された複数の測定ユニットに沿って間欠的に回動させるものであることを特徴とする請求項 10 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

12. 前記支持体が、前記複数の測定ユニットを直線的に 1 列に並べて支持するものであり、

前記駆動手段が、前記光学系および光検出手段を、前記支持体に支持された複数の測定ユニットに沿って間欠的に直線移動させるものであることを特徴とする請求項 10 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

13. 前記駆動手段が、その回動軸を支承するころがり軸受けを有するとともに、

該回動軸を一方向に回動させて前記複数の測定ユニットに対する一連の測定が終了したならば、この回動量と同量だけ該回動軸を他方向に戻してから、次の一連の測定のためにこの回動軸を前記一方向に回動させるように構成されていることを特徴とする請求項 8 または 11 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

14. 前記複数の測定ユニットが連結部材により 1 列に連結されてユニット連結体を構成しており、

前記支持体が、このユニット連結体を支持するように構成されていることを特

徴とする請求項 9 または 12 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

15. 前記支持体に支持されている複数の測定ユニットの各試料保持機構に、自動的に所定の試料を供給する手段を有することを特徴とする請求項 1 から 14 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

16. 前記測定ユニットの誘電体ブロックが前記支持体に固定されており、前記測定ユニットの薄膜層および試料保持機構が一体化されて測定チップを構成し、

この測定チップが前記誘電体ブロックに対して交換可能に形成されていることを特徴とする請求項 1 から 15 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

17. 前記測定チップを複数収納したカセットと、

このカセットから前記測定チップを 1 つずつ取り出して、前記誘電体ブロックと組み合わせる状態に供給するチップ供給手段とを備えたことを特徴とする請求項 16 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

18. 前記測定ユニットの誘電体ブロック、薄膜層および試料保持機構が一体化されて測定チップを構成し、

この測定チップが前記支持体に対して交換可能に形成されていることを特徴とする請求項 1 から 15 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

19. 前記測定チップを複数収納したカセットと、

このカセットから前記測定チップを 1 つずつ取り出して、前記支持体に支持される状態に供給するチップ供給手段とを備えたことを特徴とする請求項 18 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

20. 前記光学系が、前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して収束光あるいは発散光の状態に入射させるものであり、

前記光検出手段が、前記全反射した光ビームに存在する、全反射減衰による暗線の位置を検出するものであることを特徴とする請求項 1 から 19 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

21. 前記光学系が、前記光ビームを前記界面にデフォーカス状態で入射させるものであることを特徴とする請求項 20 記載の全反射減衰を利用した測定装

置。

22. 前記光ビームの前記界面における、前記支持体の移動方向のビーム径が、この支持体の機械的位置決め精度の10倍以上とされていることを特徴とする請求項21記載の全反射減衰を利用した測定装置。

23. 前記測定ユニットが前記支持体の上側に支持され、
前記光源が前記支持体より上の位置から下方に向けて前記光ビームを射出するように配設され、

前記光学系が、前記下方に向けて射出された前記光ビームを上方に反射して、前記界面に向けて進行させる反射部材を備えていることを特徴とする請求項1から22いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

24. 前記測定ユニットが前記支持体の上側に支持され、
前記光学系が、前記光ビームを前記界面の下側から該界面に入射させるように構成され、

前記光検出手段が前記支持体よりも上の位置で光検出面を下方に向けて配設されるとともに、

前記界面で全反射した光ビームを上方に反射して、前記光検出手段に向けて進行させる反射部材が設けられたことを特徴とする請求項1から23いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

25. 前記支持体に支持される前および／または支持された後の前記測定ユニットを、予め定められた設定温度に維持する温度調節手段が設けられたことを特徴とする請求項1から24いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

26. 前記支持体に支持された測定ユニットの試料保持機構に貯えられた試料を、前記全反射減衰の状態を検出する前に攪拌する手段が設けられたことを特徴とする請求項1から25いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

27. 前記支持体に支持された複数の測定ユニットの少なくとも1つに、前記試料の光学特性と関連した光学特性を有する基準液を供給する基準液供給手段が設けられるとともに、

前記光検出手段によって得られた、試料に関する前記全反射減衰の状態を示すデータを、前記基準液に関する前記全反射減衰の状態を示すデータに基づいて補

正する補正手段が設けられたことを特徴とする請求項 1 から 26 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

28. 前記試料が被検体を溶媒に溶解させてなるものである場合に、前記基準液供給手段が前記基準液として前記溶媒を供給するものであることを特徴とする請求項 27 記載の全反射減衰を利用した測定装置。

29. 前記測定ユニットの各々に付与された、個体識別情報を示すマークと、測定に使用される測定ユニットから前記マークを読み取る読取手段と、測定ユニットに供給される試料に関する試料情報を入力する入力手段と、測定結果を表示する表示手段と、

この表示手段、前記入力手段および前記読取手段に接続されて、各測定ユニット毎の前記個体識別情報と前記試料情報とを対応付けて記憶するとともに、ある測定ユニットに保持された試料について求められた測定結果を、その測定ユニットに関して記憶されている前記個体識別情報および前記試料情報と対応付けて前記表示手段に表示させる制御手段とを備えたことを特徴とする請求項 1 から 27 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

30. 請求項 1 から 29 いずれか 1 項記載の全反射減衰を利用した測定装置を用いた測定方法であって、

前記測定ユニットの 1 つにおける試料に関して全反射減衰の状態を検出した後、前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、別の測定ユニットにおける試料に関して全反射減衰の状態を検出し、

その後前記支持体と前記光学系および光検出手段とを相対移動させて、前記 1 つの測定ユニットにおける試料に関して、再度全反射減衰の状態を検出することを特徴とする全反射減衰を利用した測定方法。

31. 誘電体ブロックと、

この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる薄膜層と、光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置において、

前記光ビームが前記界面で焦点を結ばないように前記光学系が構成されたことを特徴とする全反射減衰を利用した測定装置。

3 2. 誘電体ブロックと、

この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる金属膜からなる薄膜層と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置において、

前記光ビームが前記界面で焦点を結ばないように前記光学系が構成されたことを特徴とする全反射減衰を利用した測定装置。

3 3. 誘電体ブロックと、

この誘電体ブロックの一面に形成されたクラッド層、およびその上に形成されて試料に接触させられる光導波層からなる薄膜層と、

光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モードの励起による全反射減衰の状態を検出する光検出手段とを備えてなる全反射減衰を利用した測定装置において、

前記光ビームが前記界面で焦点を結ばないように前記光学系が構成されたことを特徴とする全反射減衰を利用した測定装置。

3 4. 前記界面における前記光ビームの少なくとも一方向の断面サイズが5

00 μm 以上とされていることを特徴とする請求項31から33いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

35. 前記光学系が、前記光ビームの焦点深度から外れたところに前記界面が位置するように該光ビームを収束させるものであることを特徴とする請求項31から34いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

36. 前記光学系が、その収差を利用して、前記光ビームが前記界面で焦点を結ばないように構成されたものであることを特徴とする請求項31から34いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

37. 前記光学系が、球面レンズにより前記光ビームを円錐形ビームとして収束させるものであることを特徴とする請求項31から36いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

38. 前記光学系が、シリンドリカルレンズにより前記光ビームをくさび形ビームとして収束させるものであることを特徴とする請求項31から36いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

39. 前記薄膜層の上に、試料中の特定物質と結合反応を示すセンシング媒体が固定されていることを特徴とする請求項31から38いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

40. 前記薄膜層の上に試料を保持する機構が設けられたことを特徴とする請求項31から39いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

41. 前記薄膜層の上に試料を導く機構が設けられたことを特徴とする請求項31から40いずれか1項記載の全反射減衰を利用した測定装置。

42. 誘電体ブロックの一面に形成した薄膜層に試料を接触させ、
光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記薄膜層との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入射させ、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して全反射減衰の状態を検出する全反射減衰を利用した測定方法において、

前記光ビームを、前記界面上で焦点を結ばないようにして前記誘電体ブロックに入射させることを特徴とする全反射減衰を利用した測定方法。

43. 誘電体ブロックの一面に形成した金属膜に試料を接触させ、
光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記金属膜との
界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態で入
射させ、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、表面プラズモン共鳴による
全反射減衰の状態を検出する全反射減衰を利用した測定方法において、

前記光ビームを、前記界面上で焦点を結ばないようにして前記誘電体ブロック
に入射させることを特徴とする全反射減衰を利用した測定方法。

44. 誘電体ブロックの一面にクラッド層および光導波層をこの順に形成し
て該光導波層に試料を接触させ、

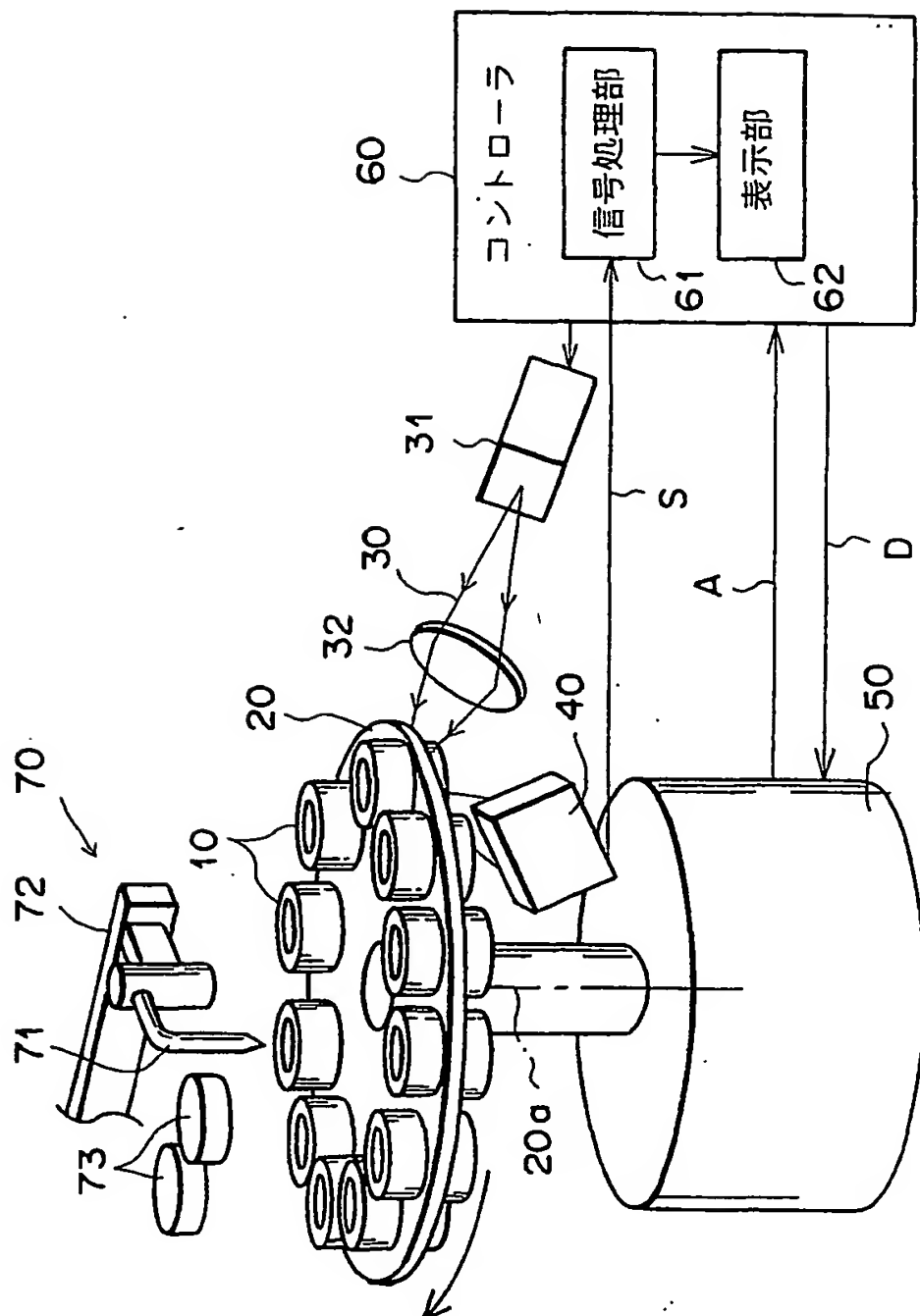
光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと前記クラッド層
との界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むように収束光状態
で入射させ、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して、前記光導波層での導波モー
ドの励起による全反射減衰の状態を検出する全反射減衰を利用した測定方法にお
いて、

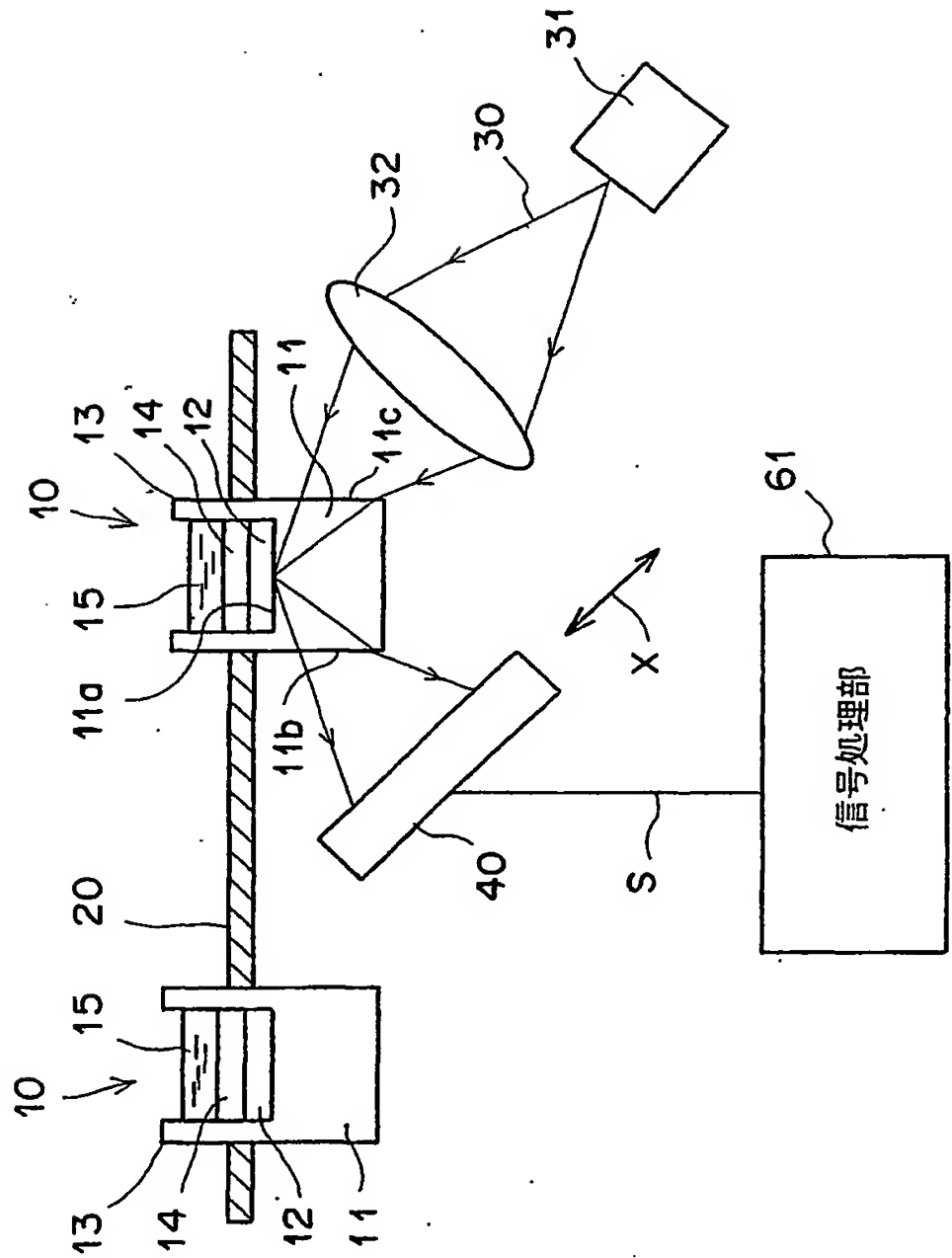
前記光ビームを、前記界面上で焦点を結ばないようにして前記誘電体ブロック
に入射させることを特徴とする全反射減衰を利用した測定方法。

45. 前記界面における前記光ビームの少なくとも一方向の断面サイズを5
00 μm 以上とすることを特徴とする請求項42から44いずれか1項記載の全
反射減衰を利用した測定方法。

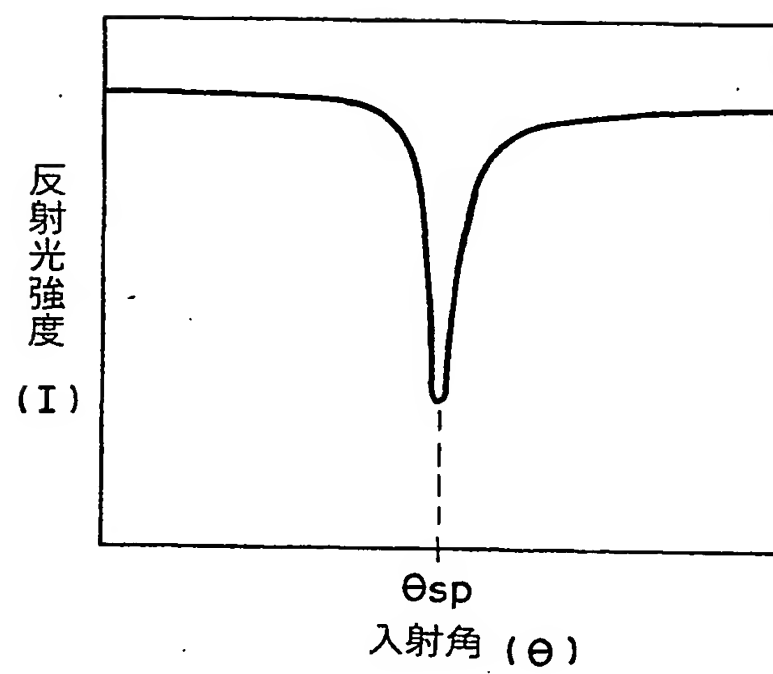
FIG. 1



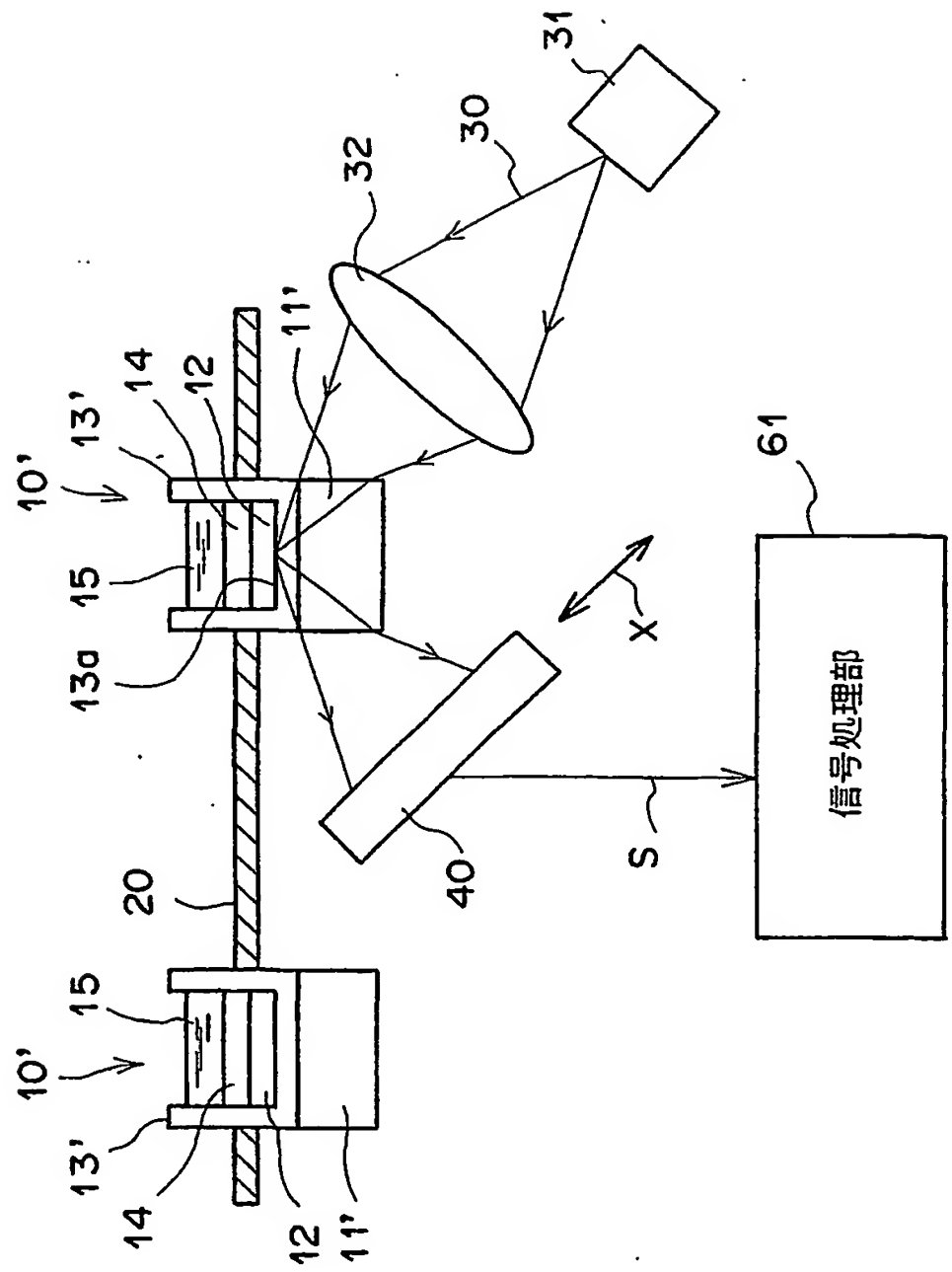
F I G . 2



F I G . 3



F I G . 4



5-6-7

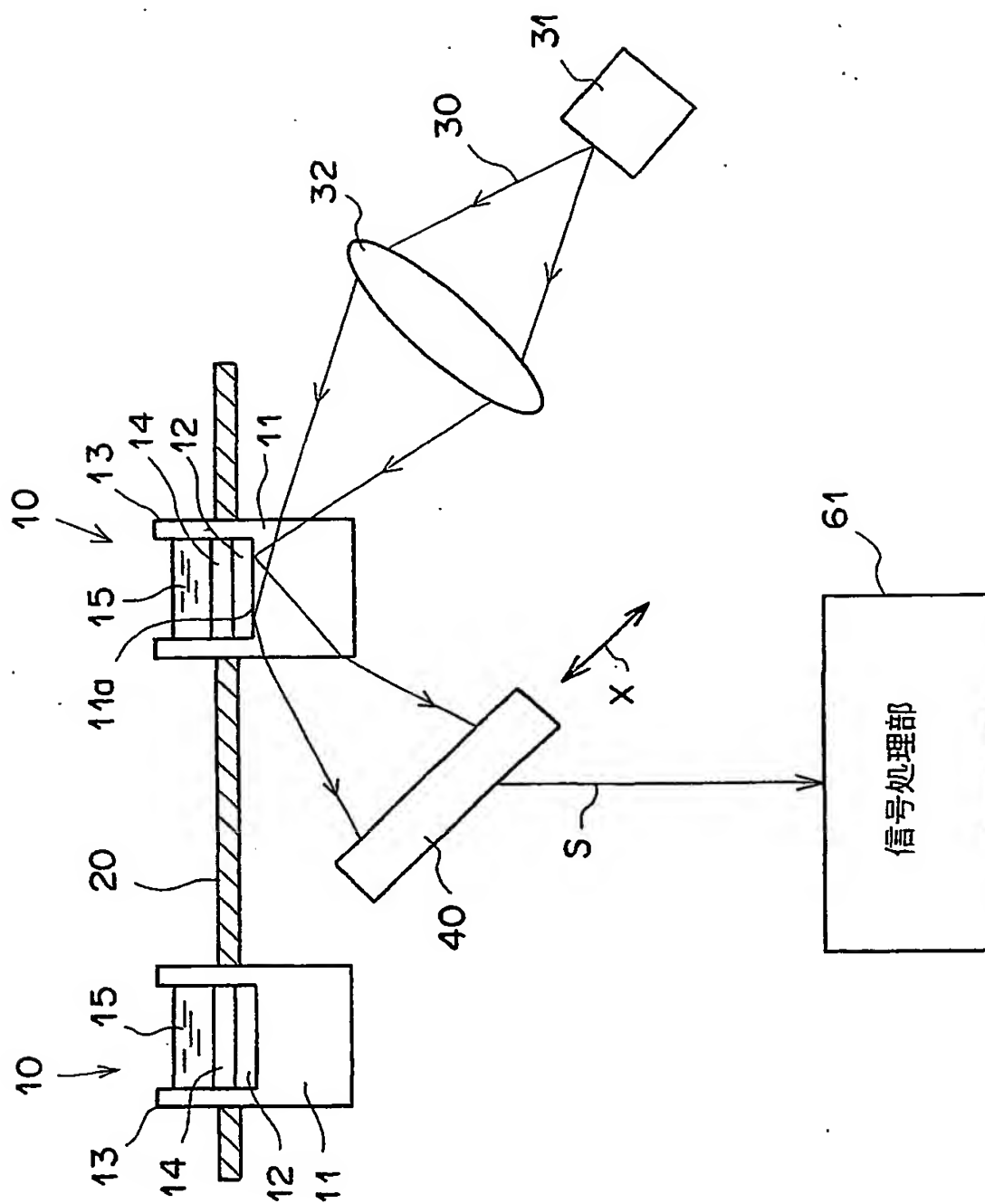


FIG. 6

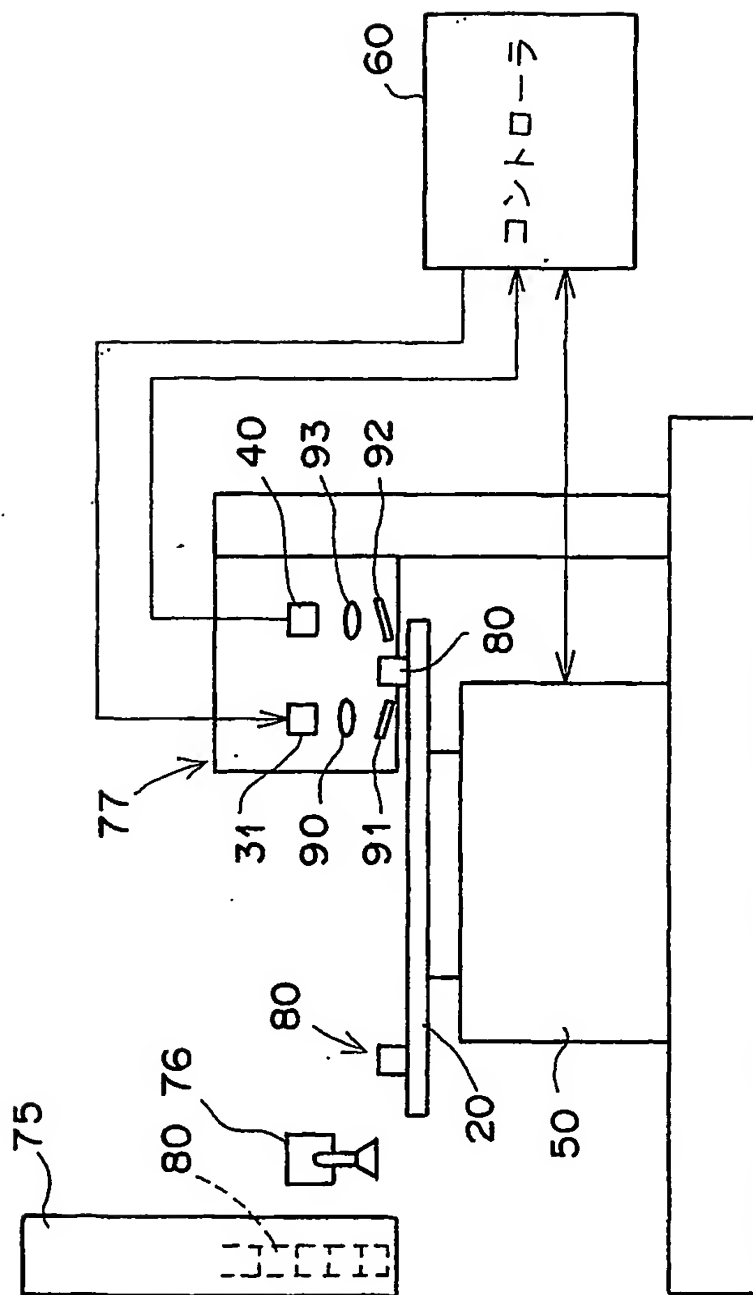
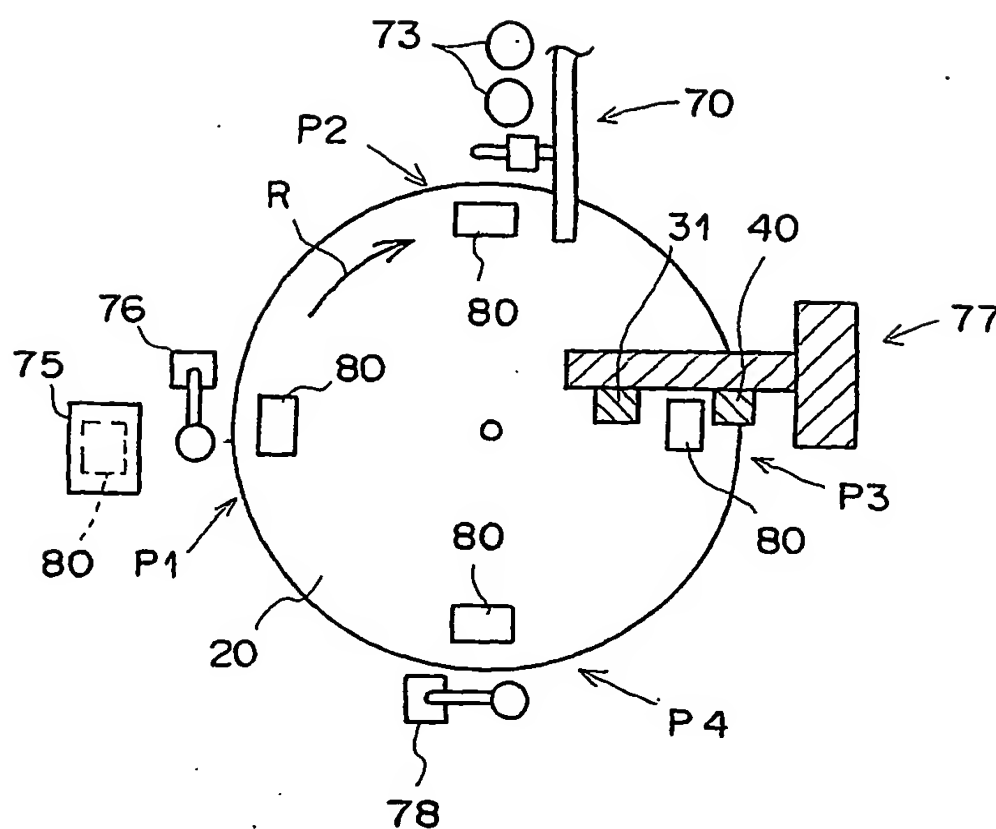


FIG. 7



F I G . 8

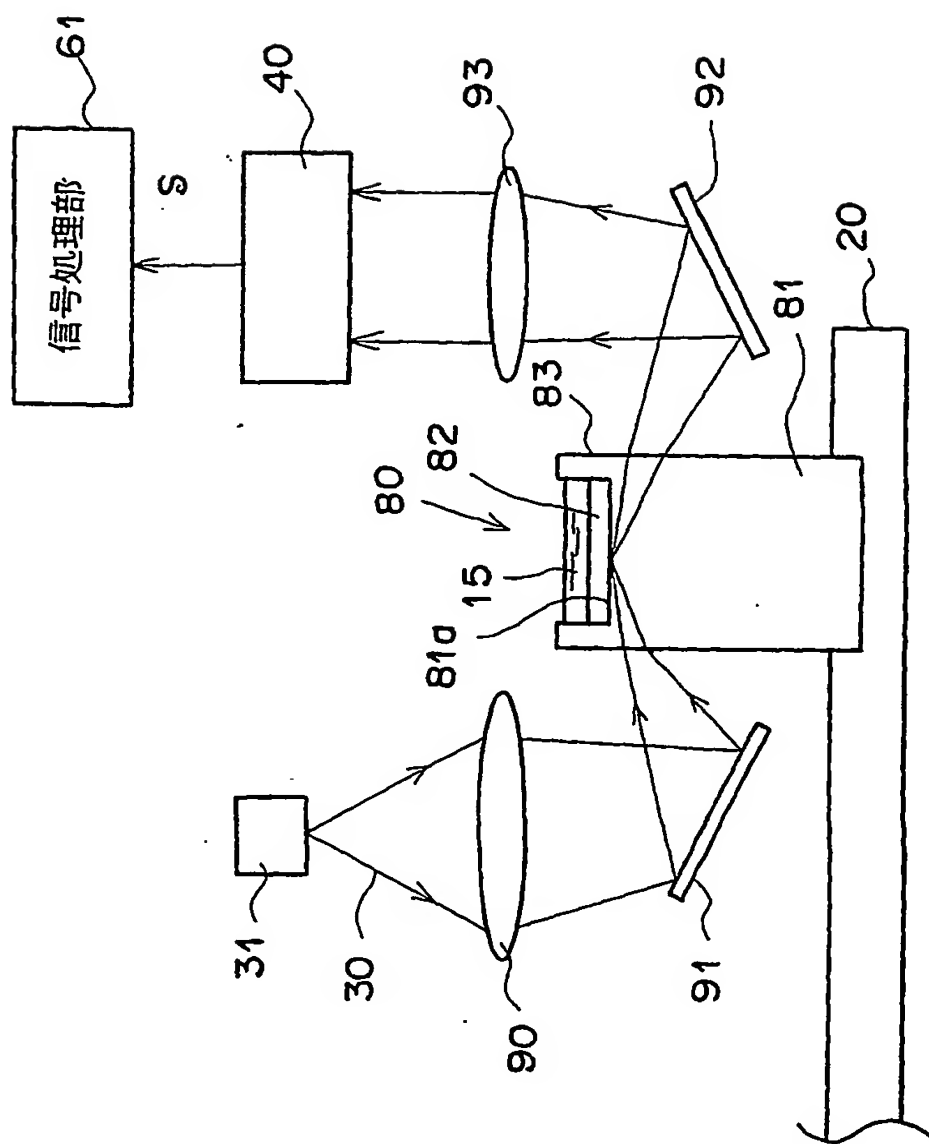
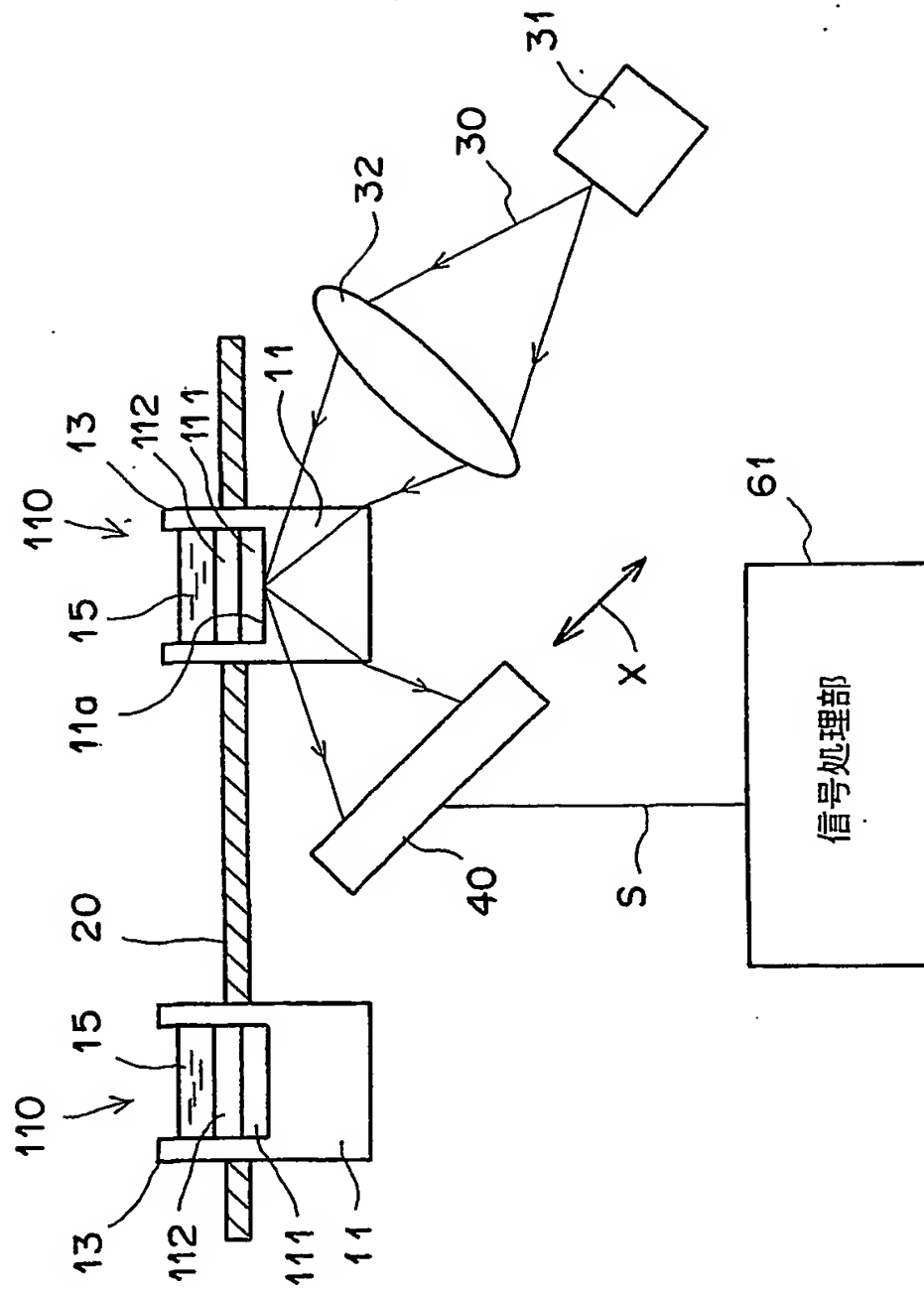


FIG. 9



F I G . 10

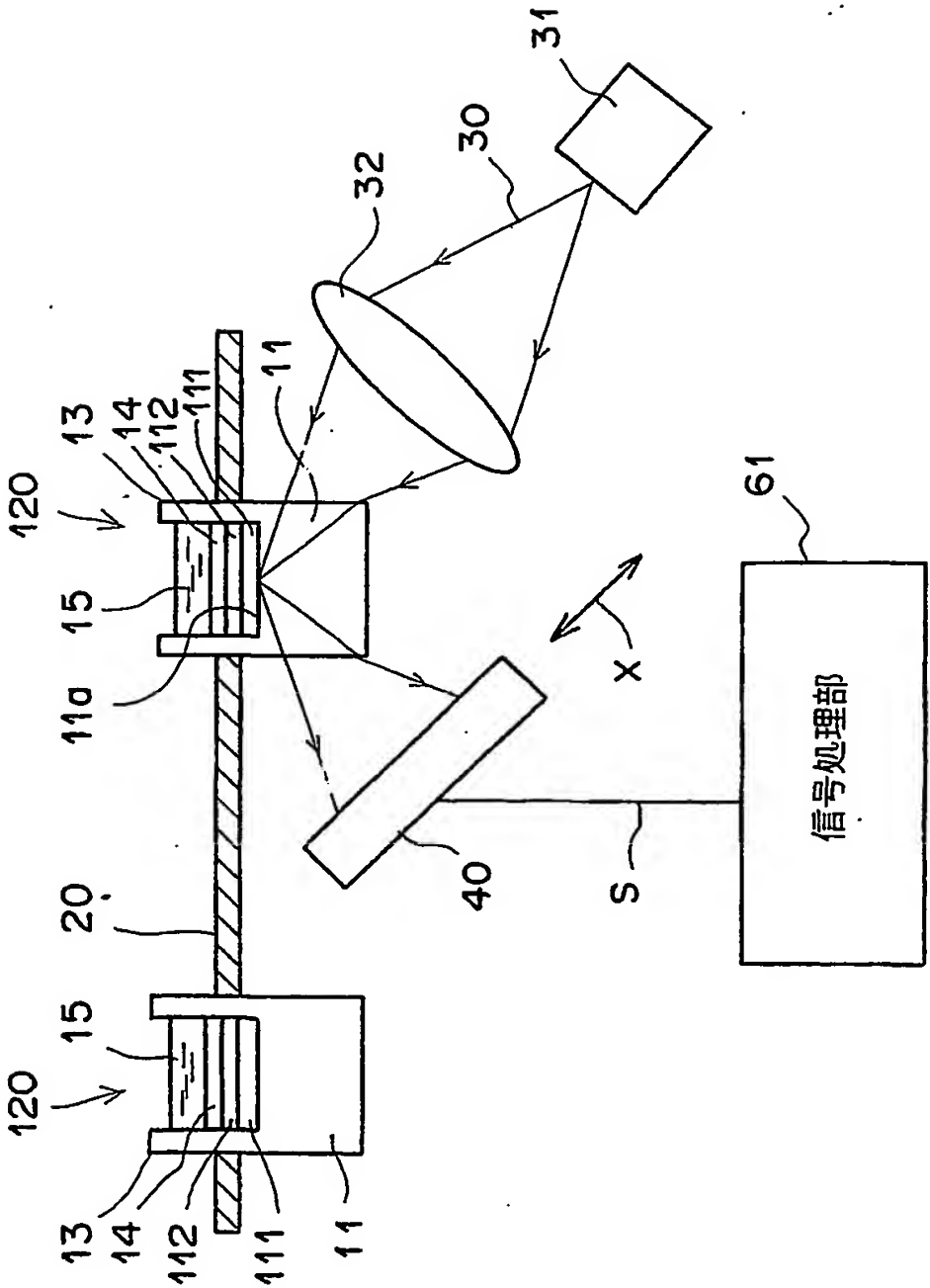


FIG. 11

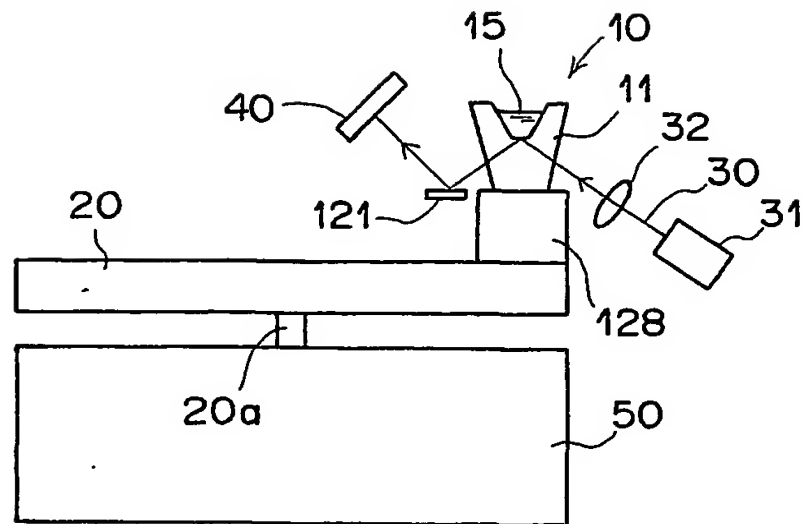
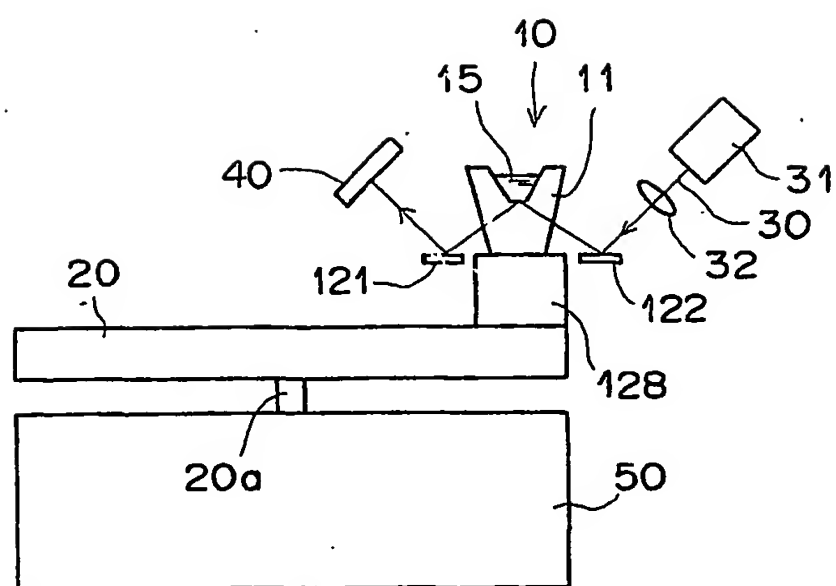
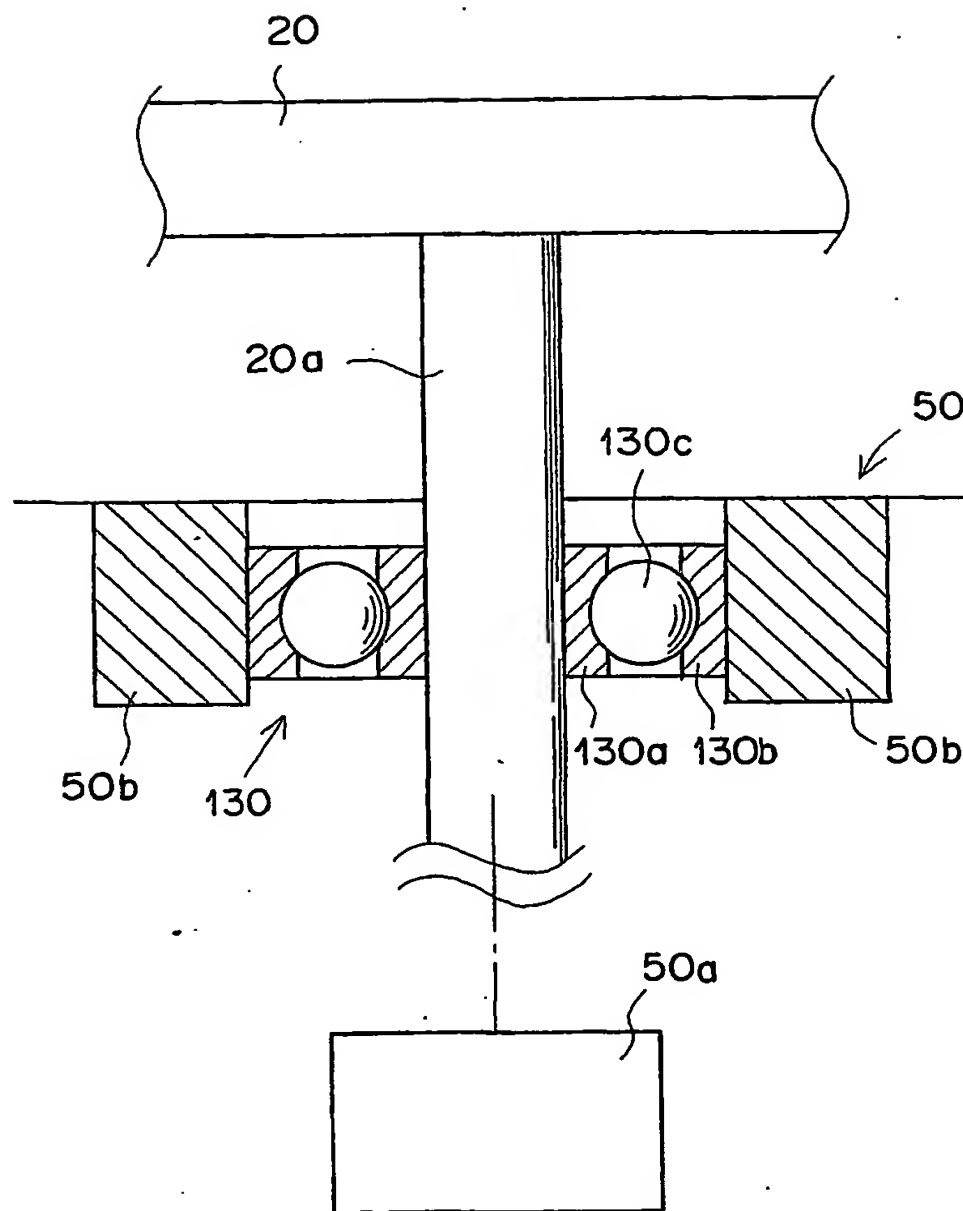


FIG. 12



F I G . 13



F I G . 14

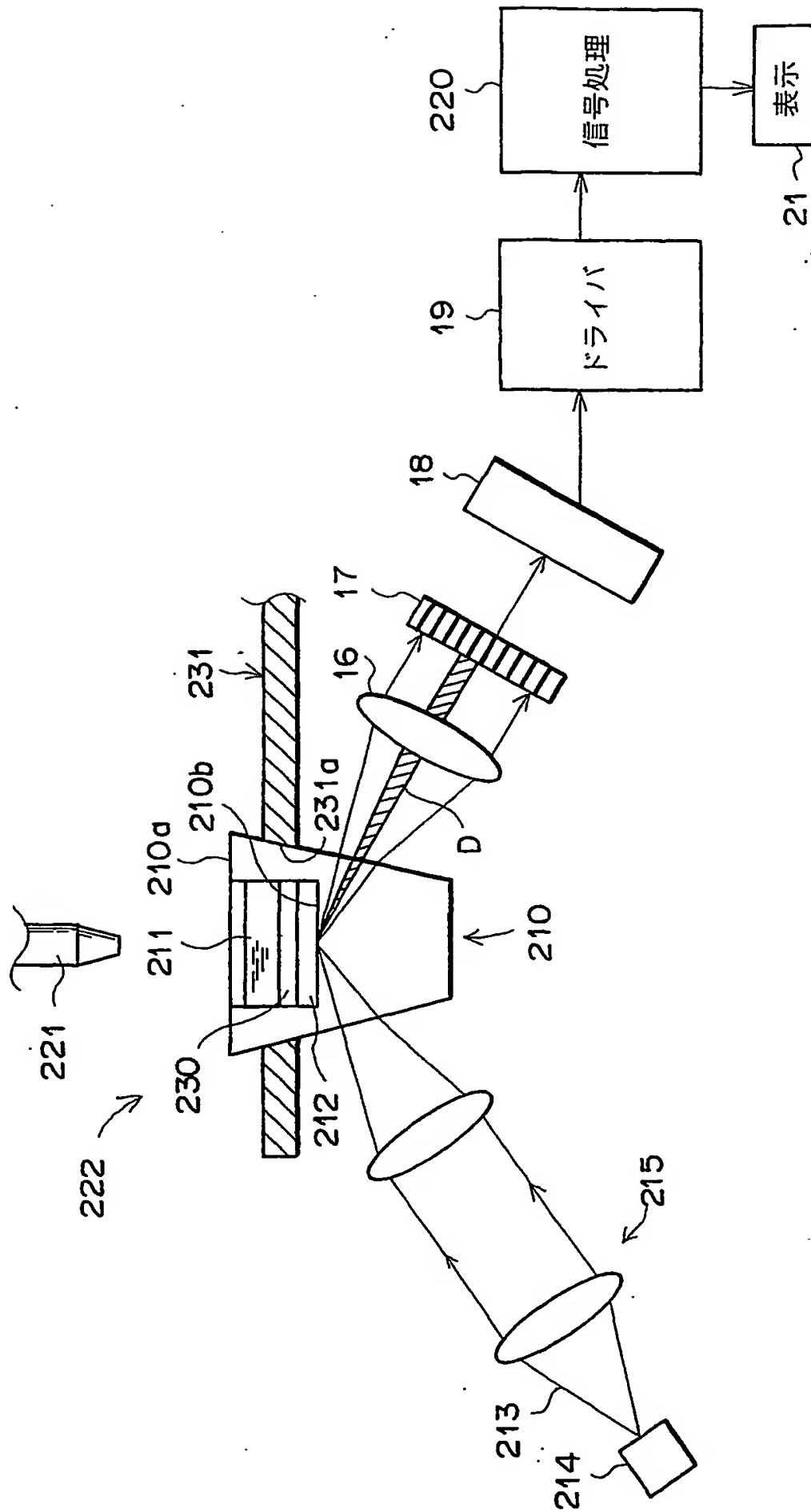


FIG. 15

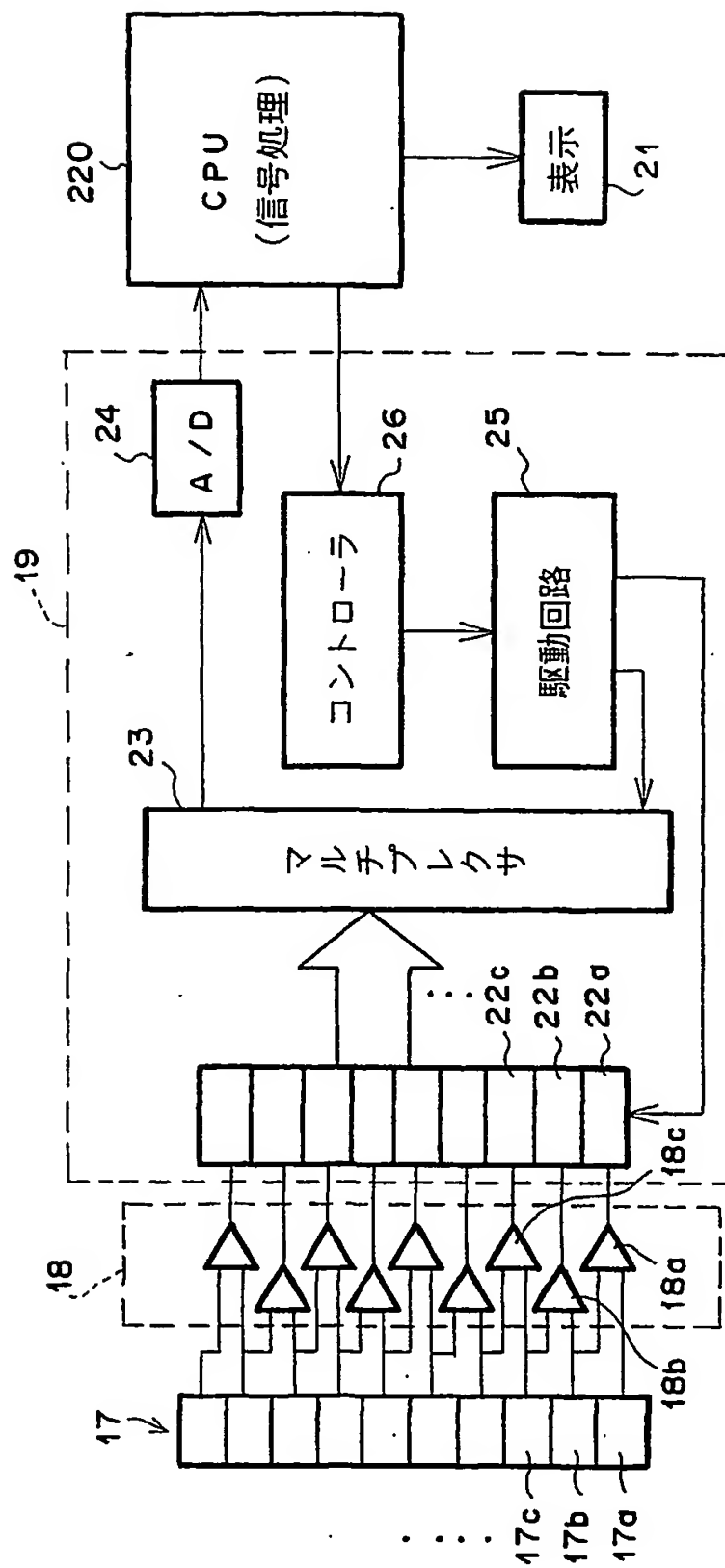


FIG. 16A

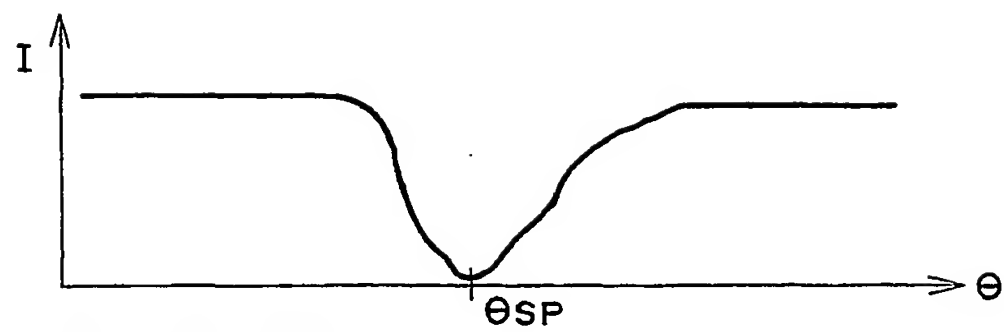


FIG. 16B

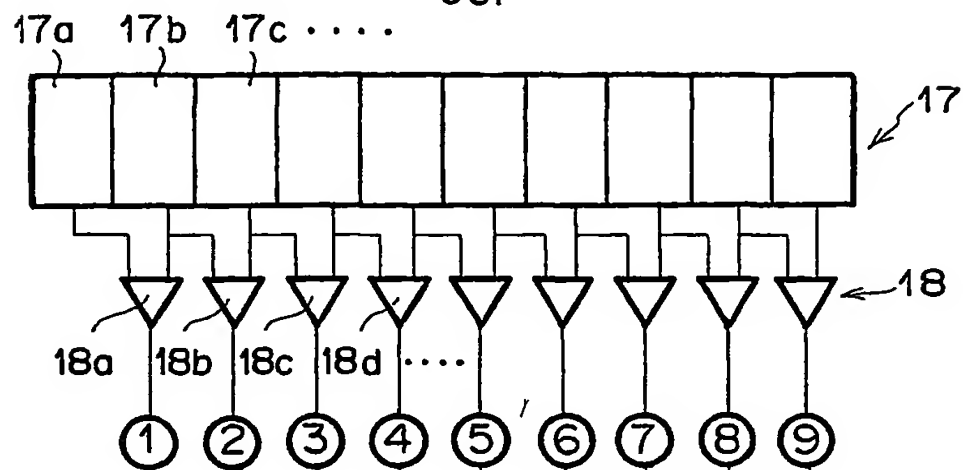
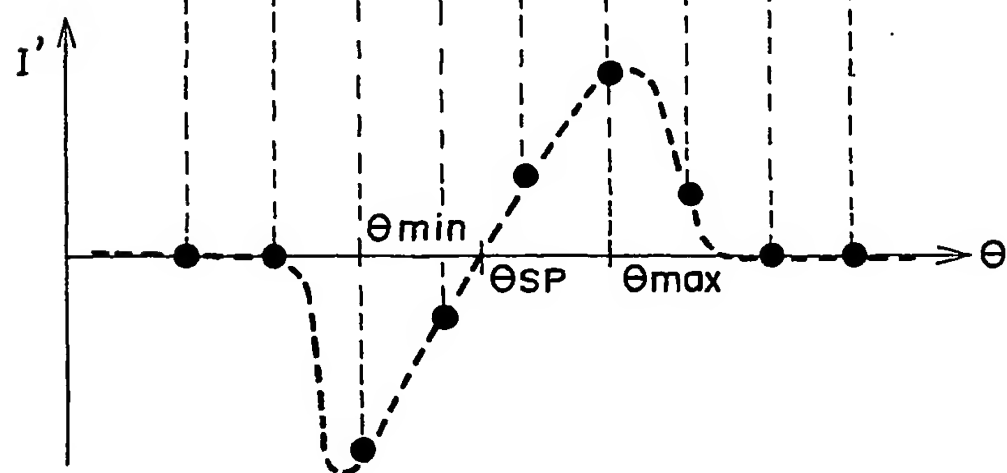
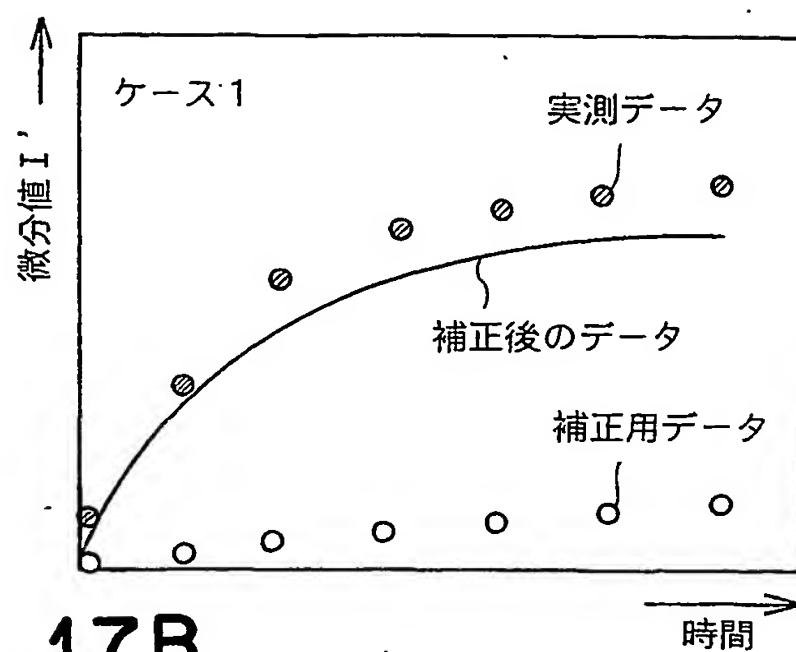


FIG. 16C



F I G. 17A



F I G. 17B

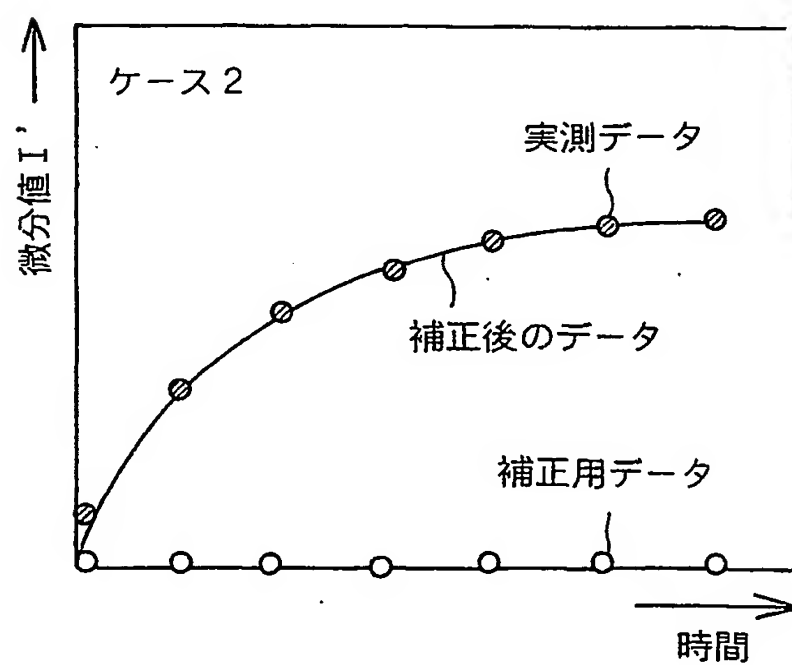
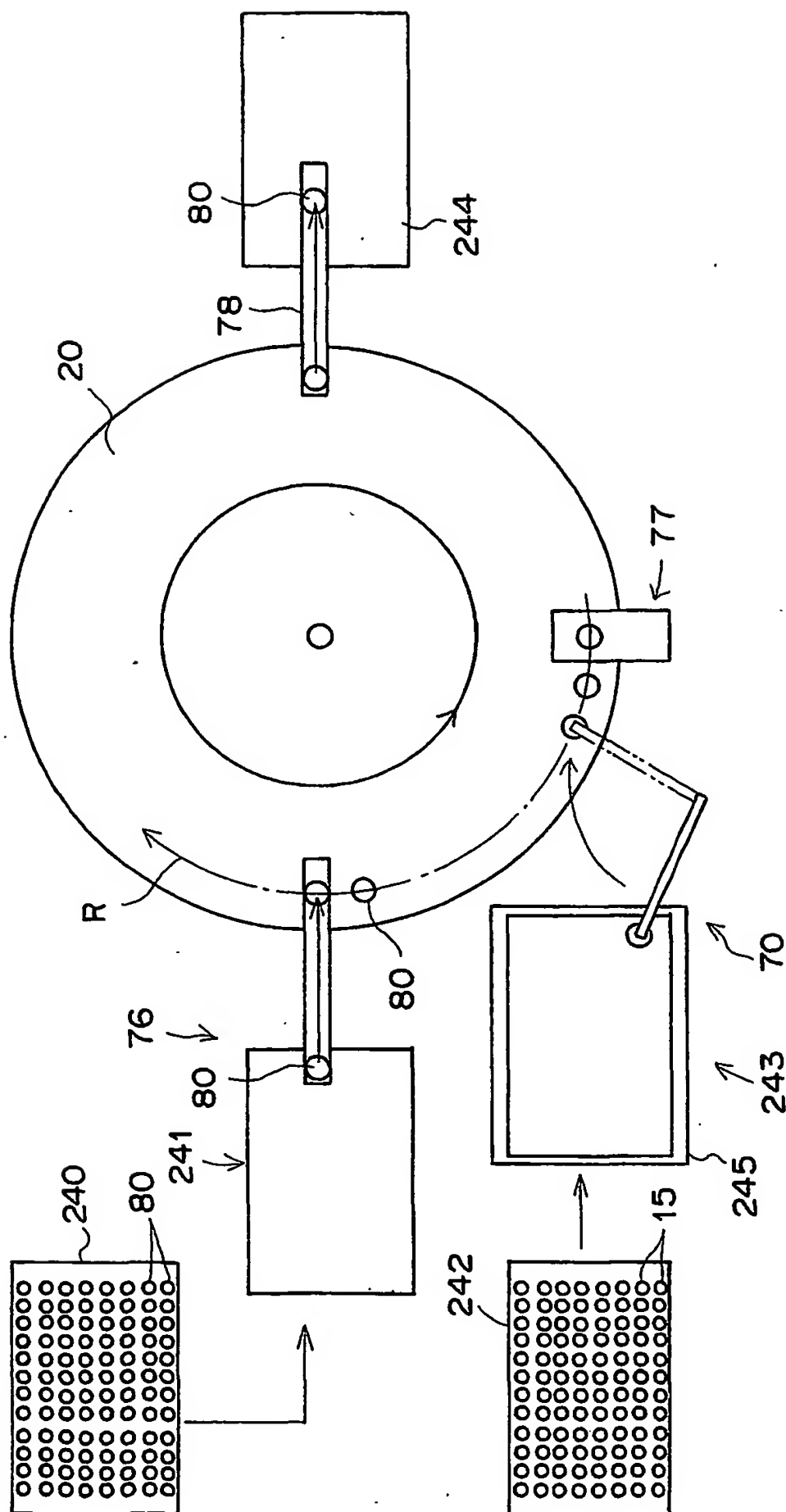


FIG. 18



F I G . 19

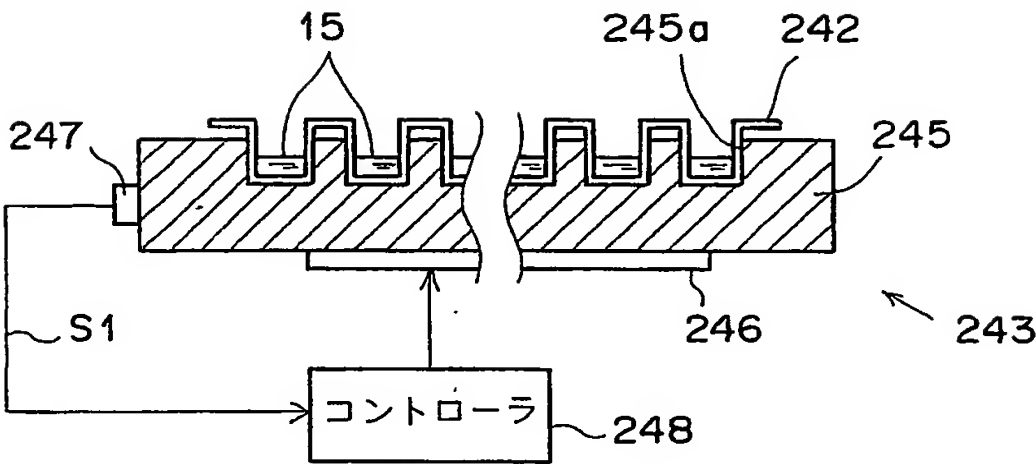
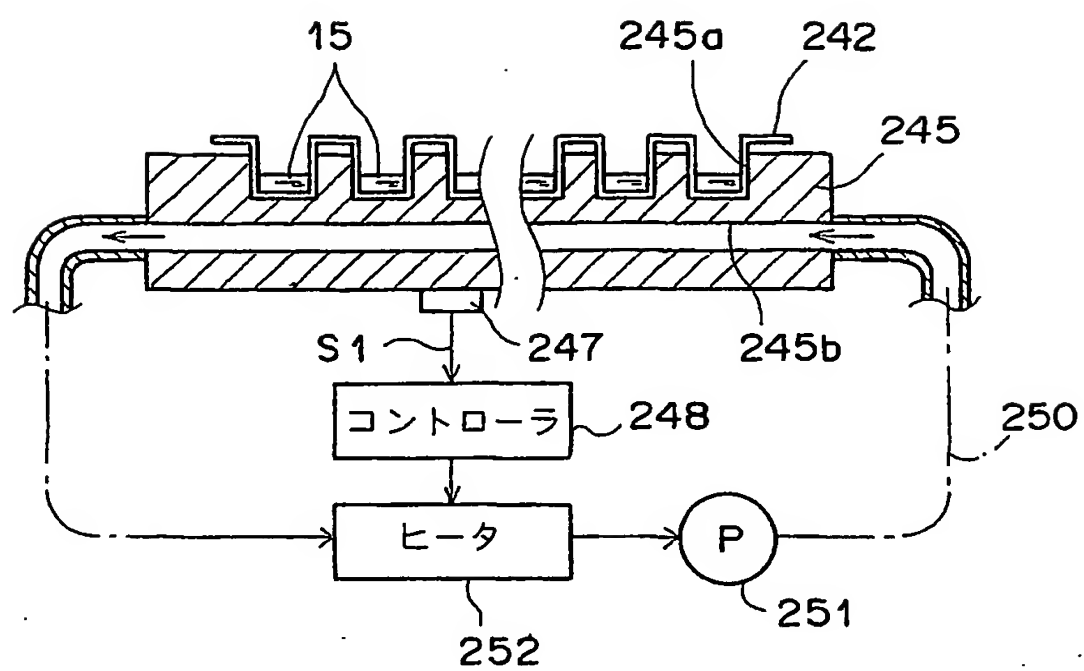
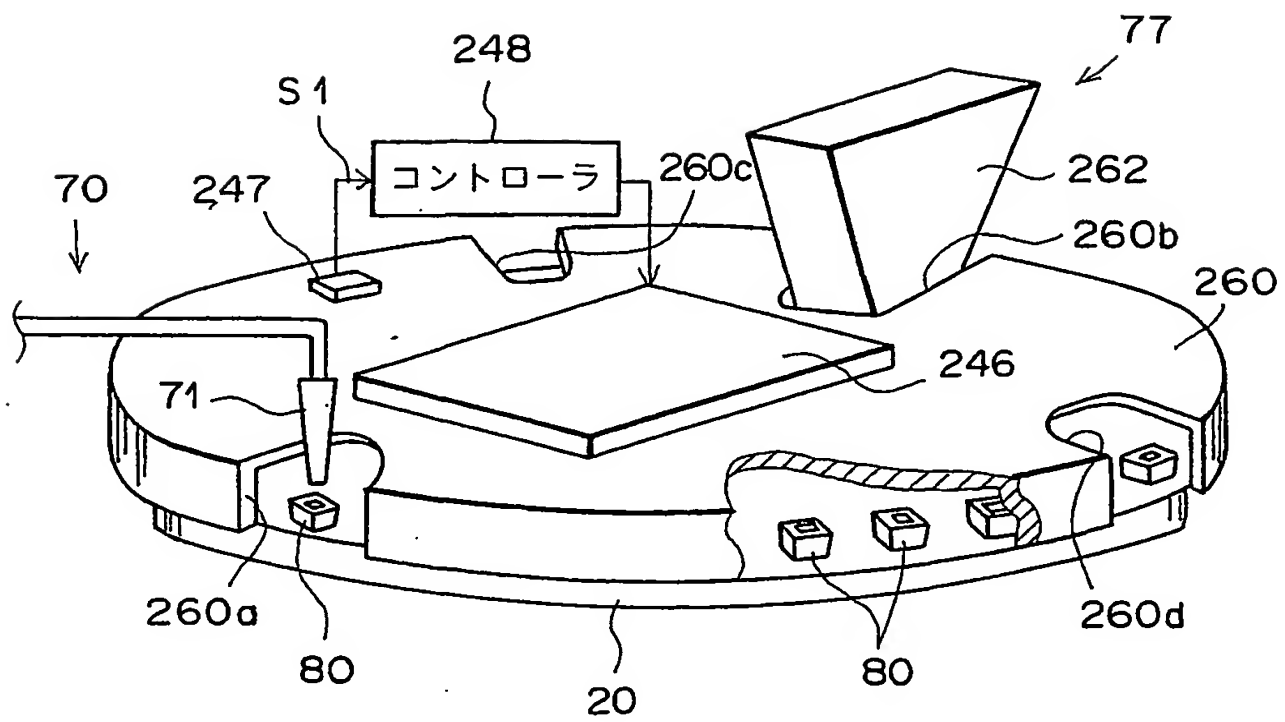


FIG. 20



F I G . 21



F I G . 22

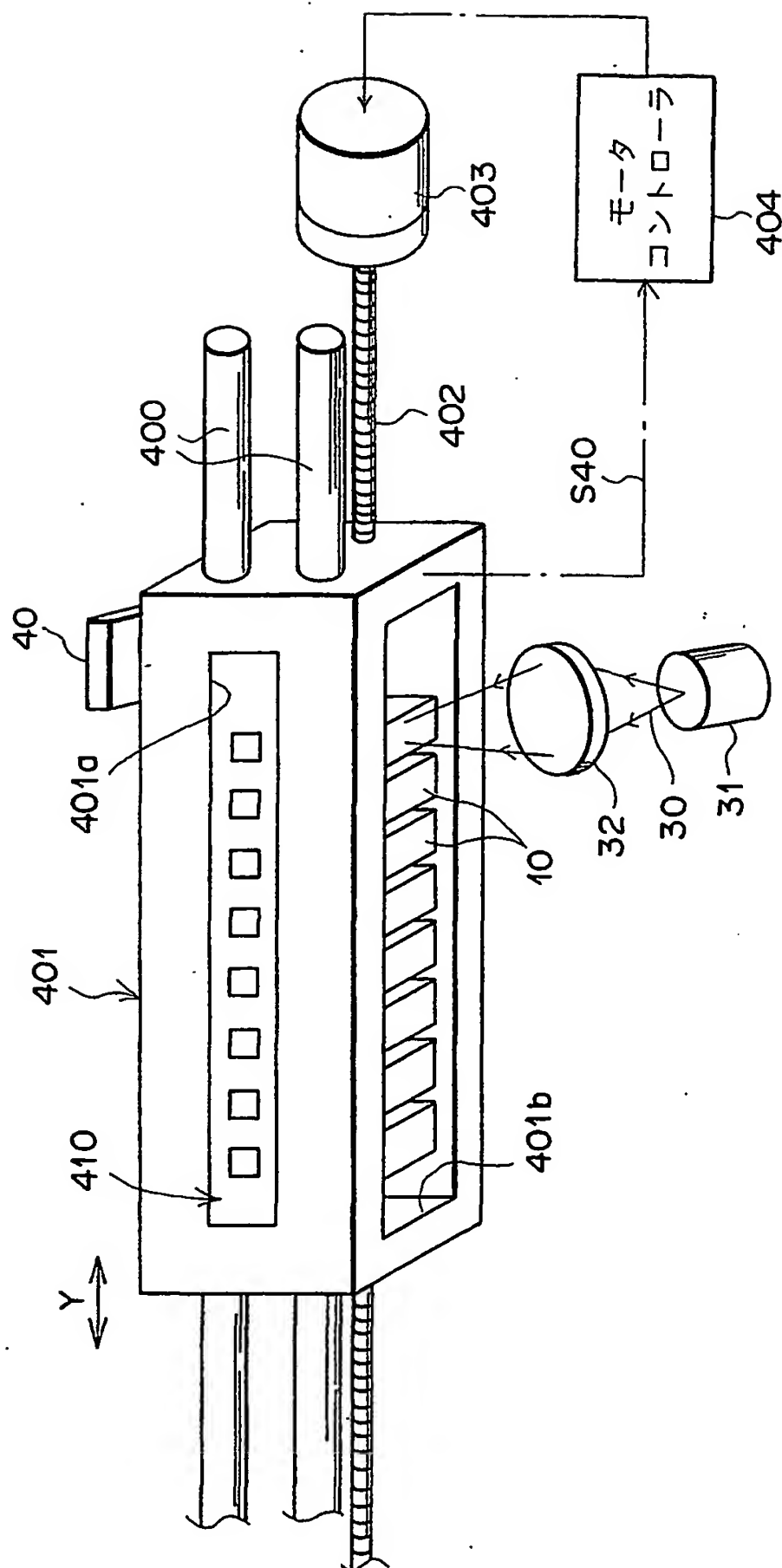


FIG. 23

410

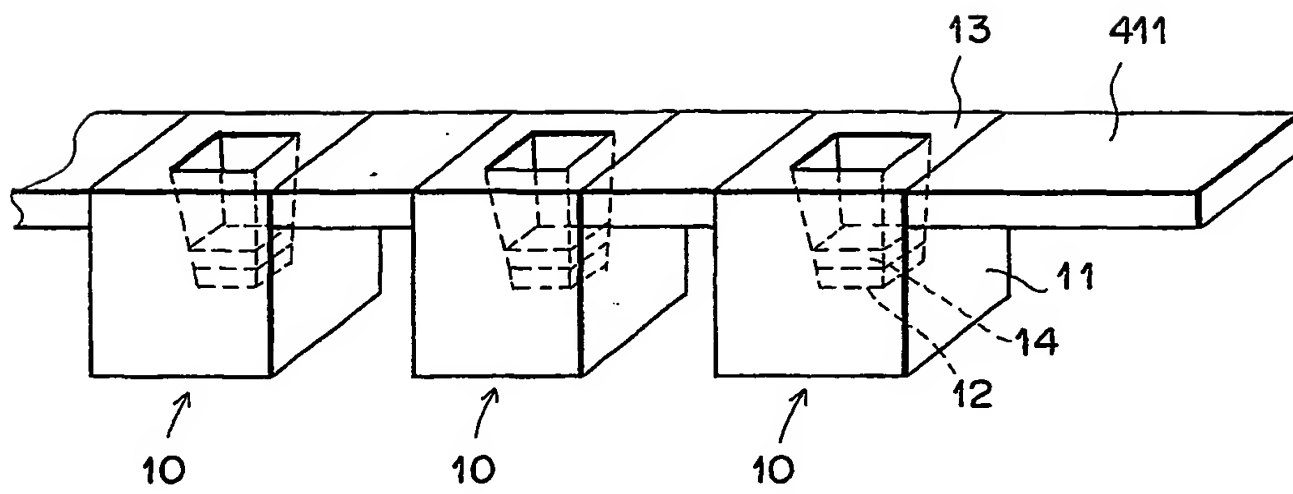
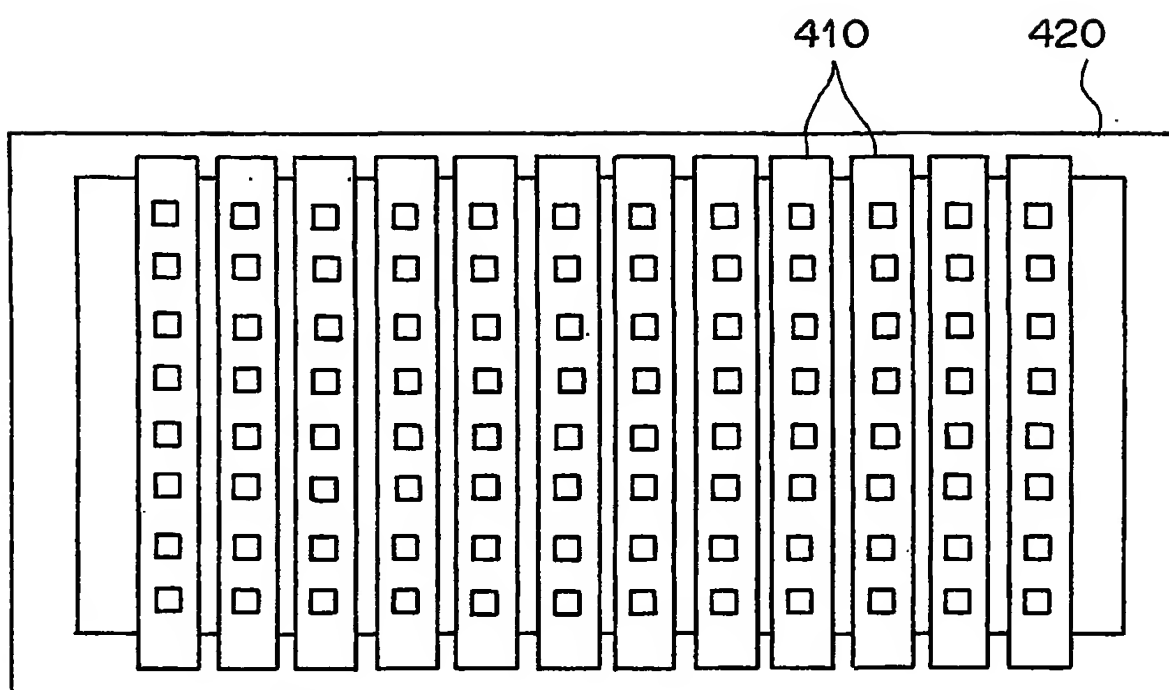
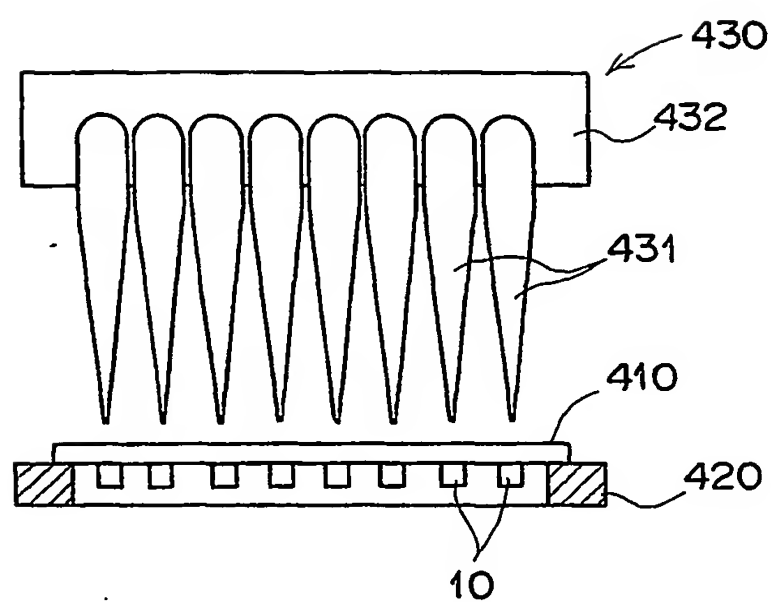


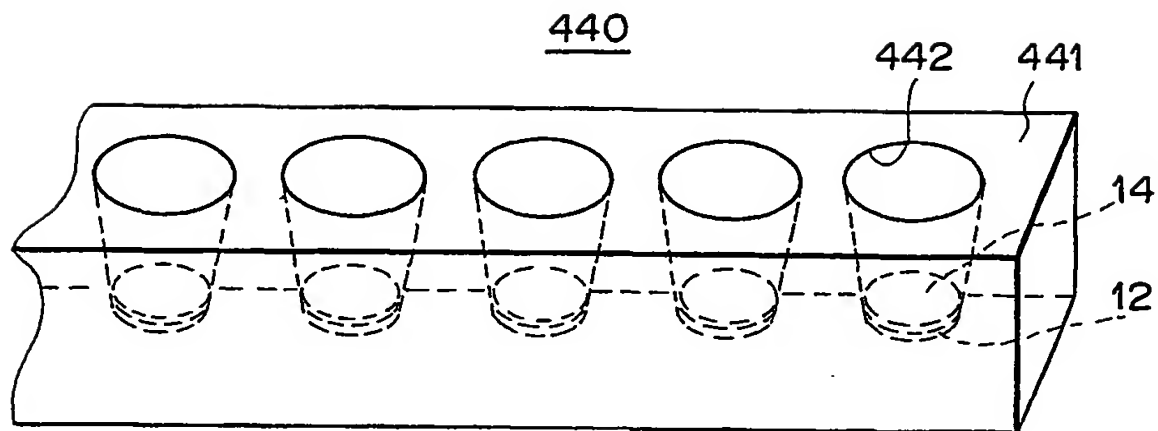
FIG. 24



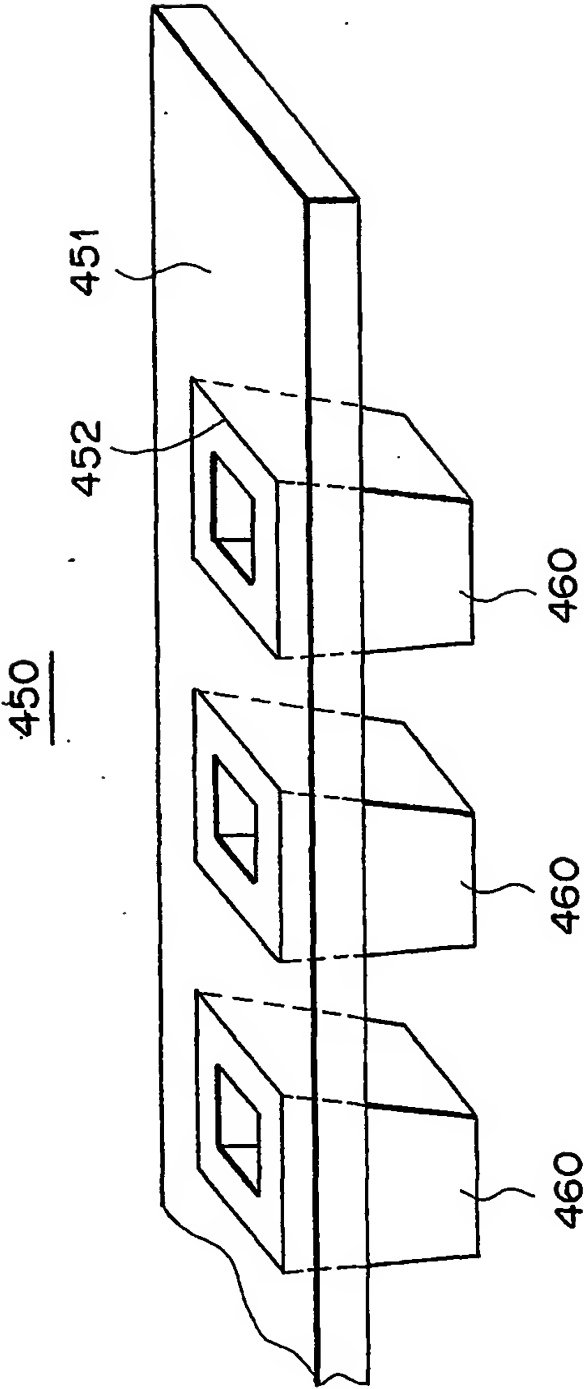
F I G . 25



F I G . 26



F I G . 27



F I G . 28

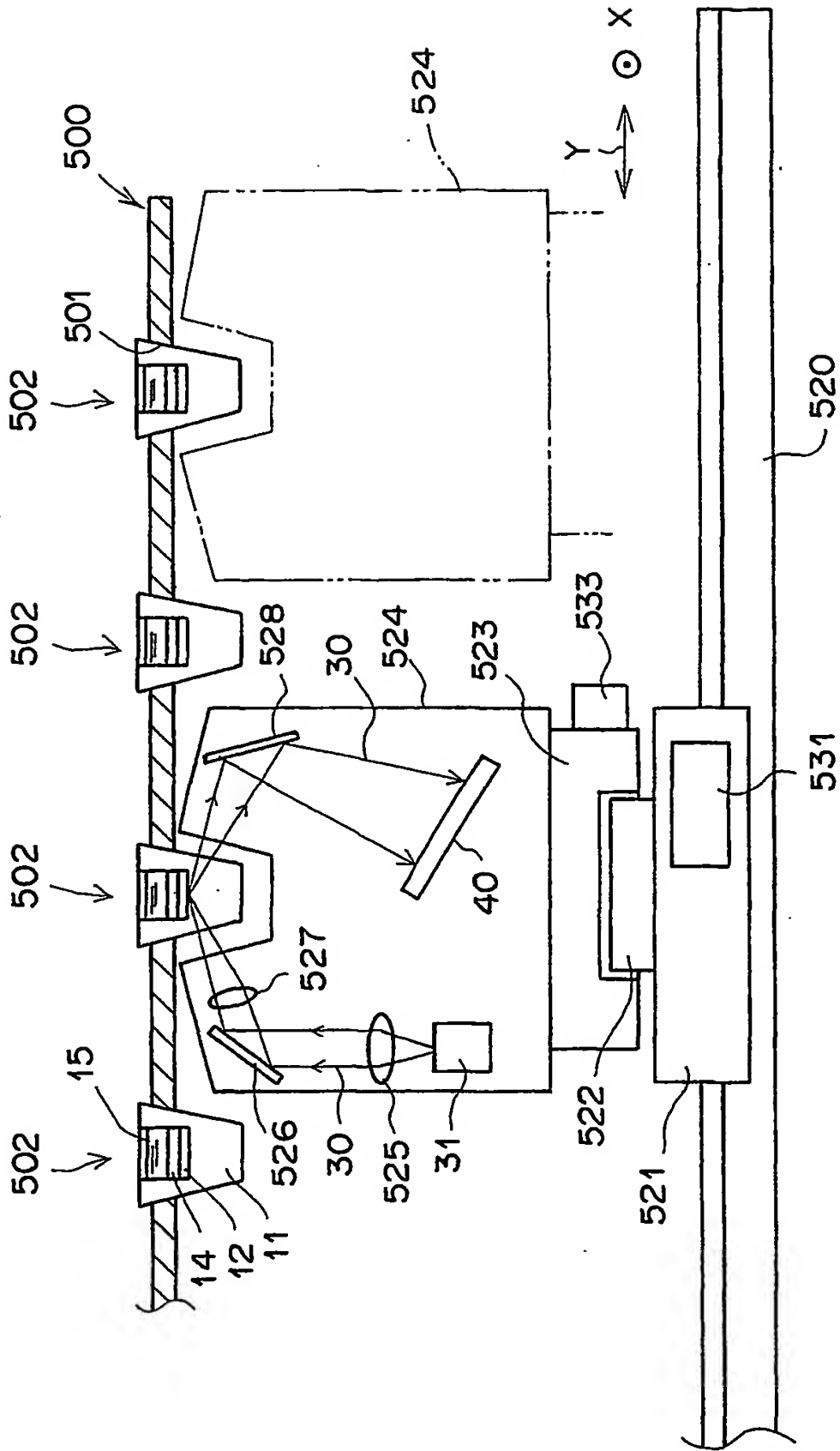
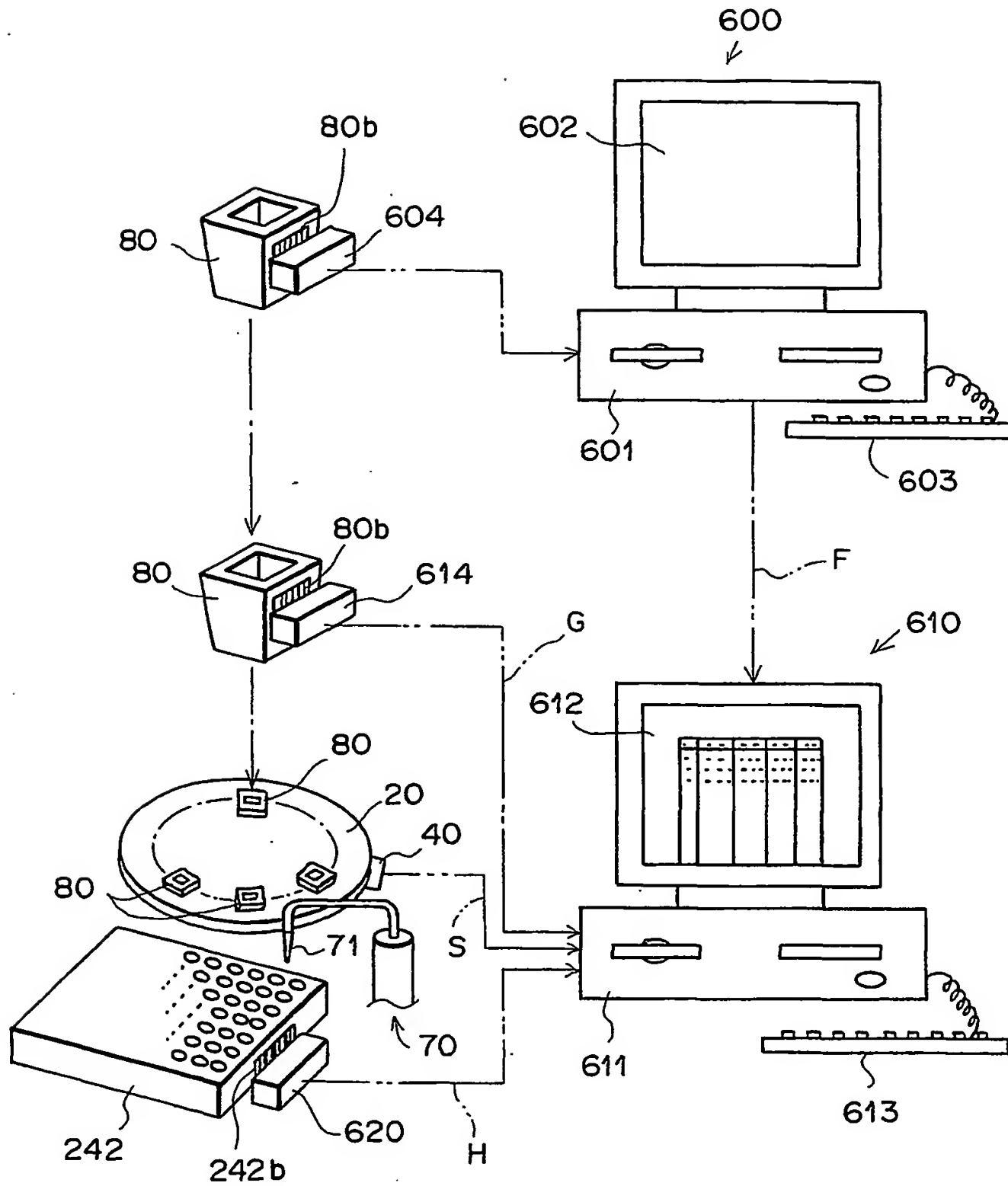
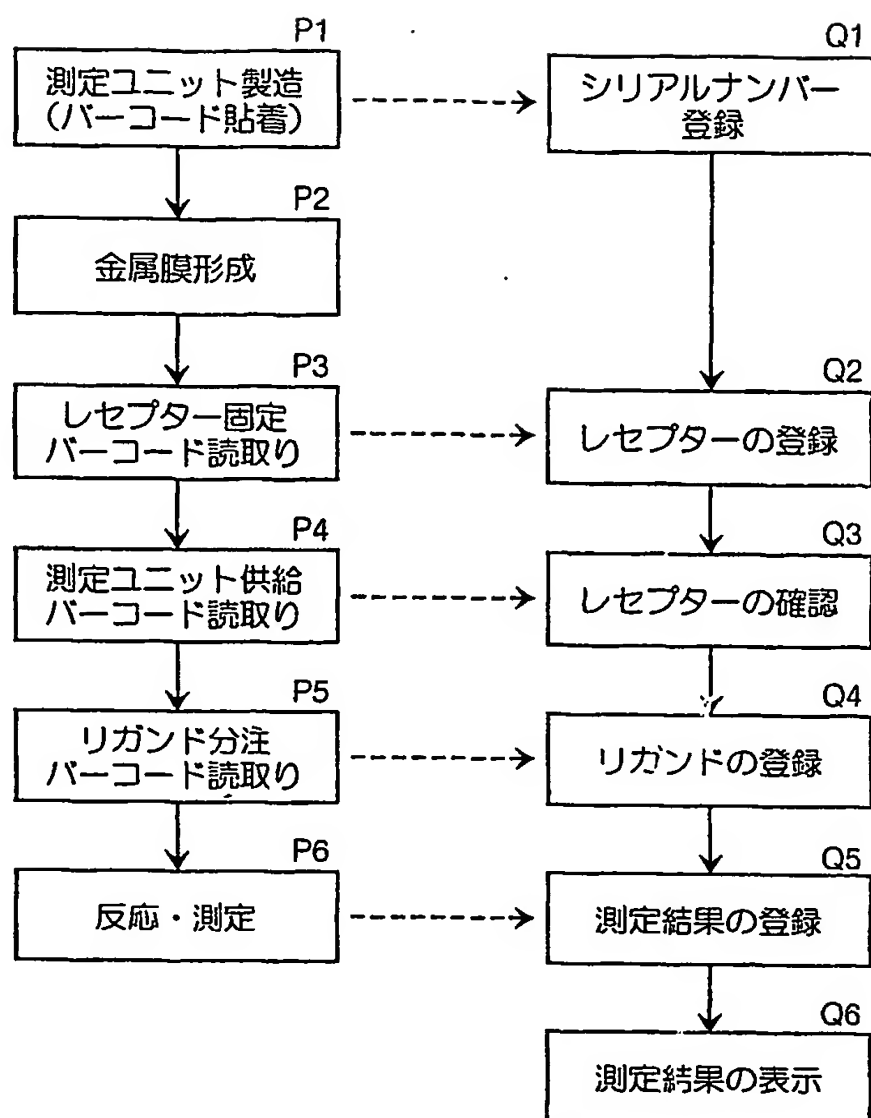


FIG. 29





F I G . 30

FIG. 31

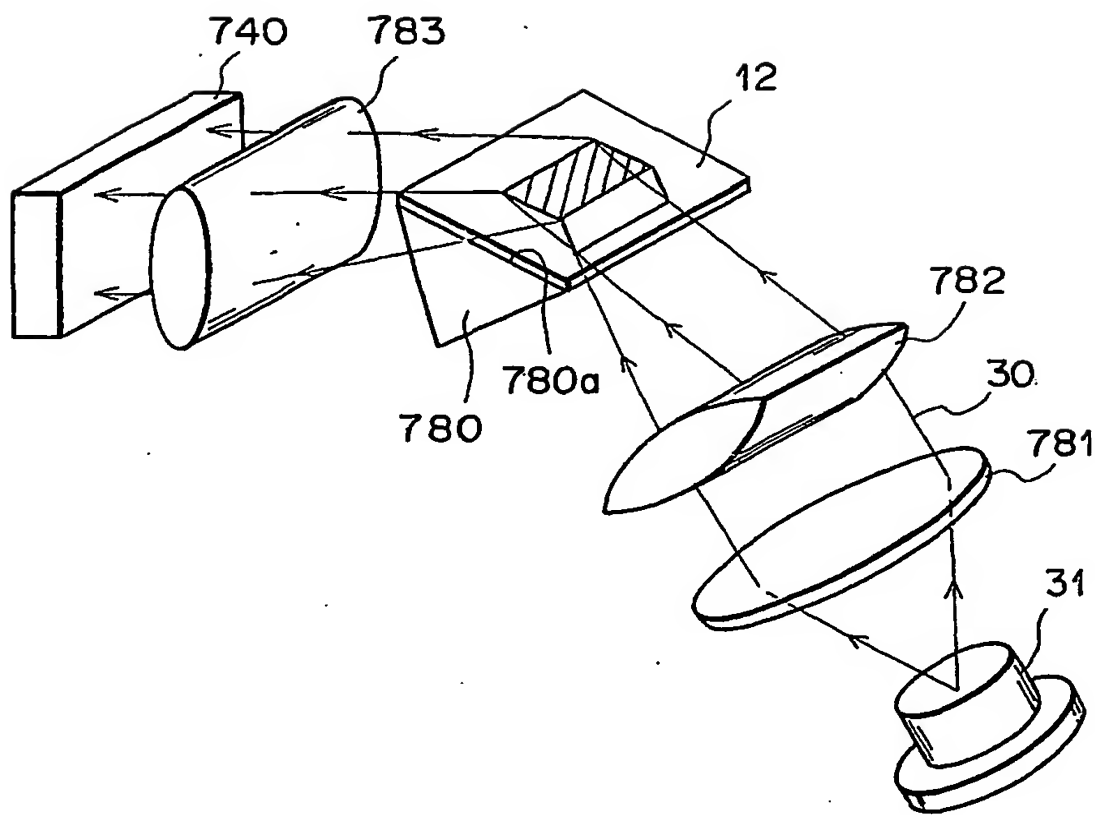
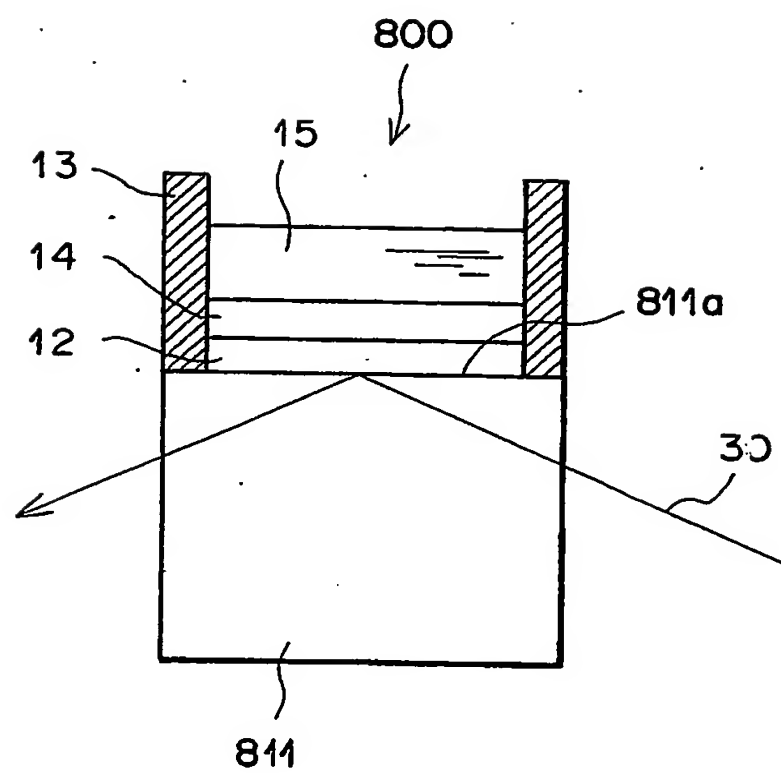


FIG. 32



F I G . 33

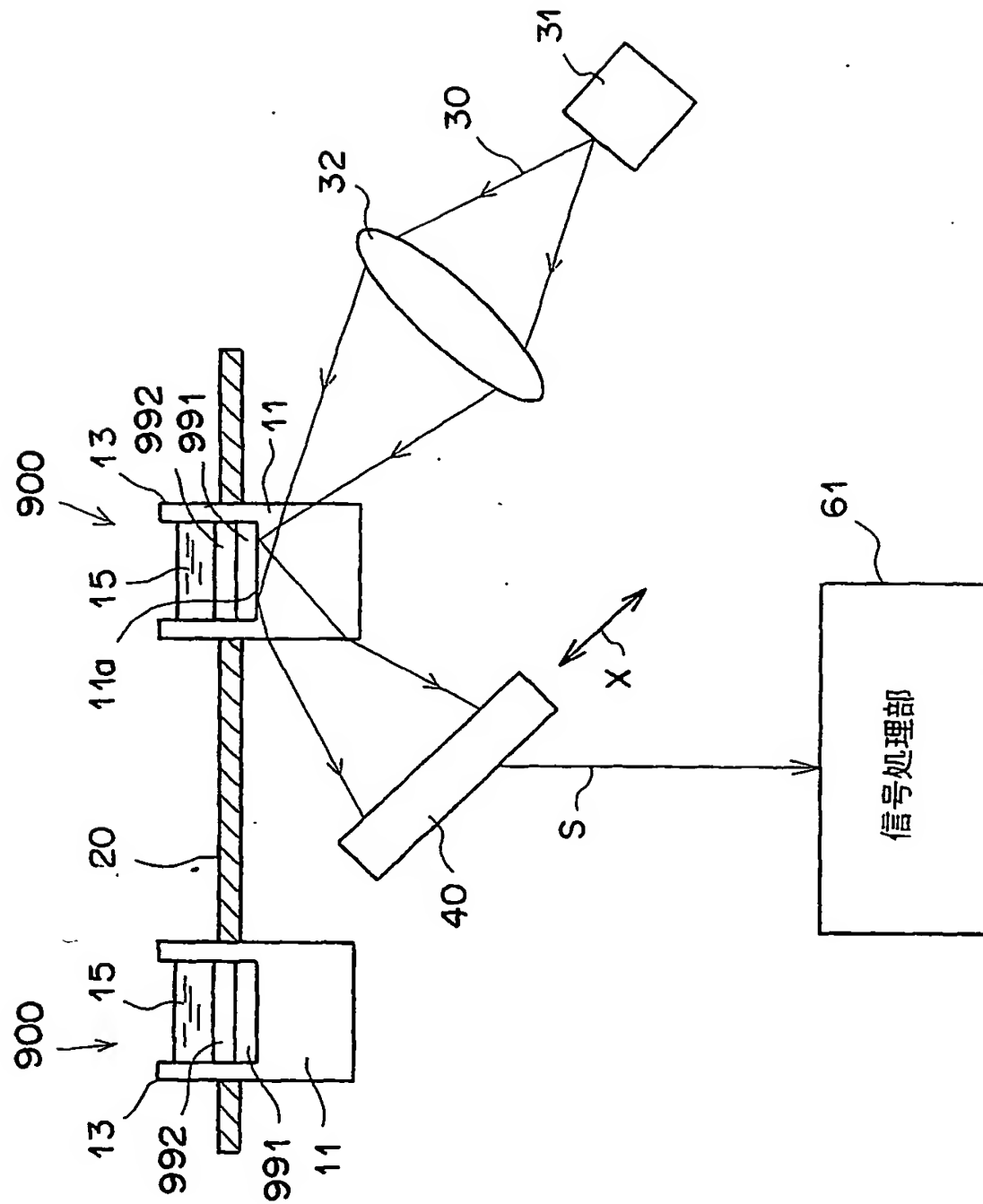


FIG. 34A

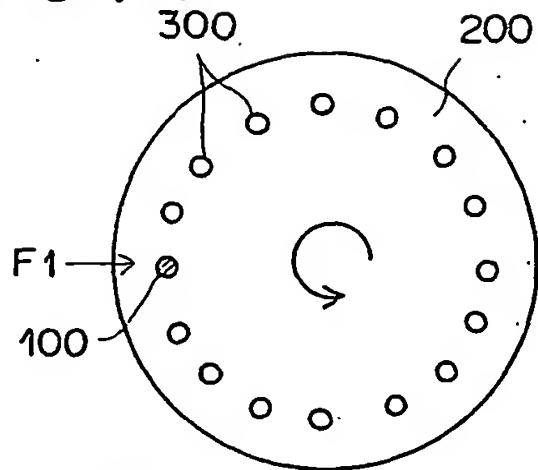


FIG. 34E

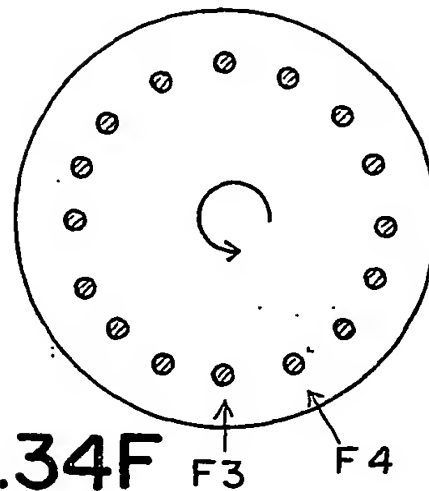


FIG. 34B

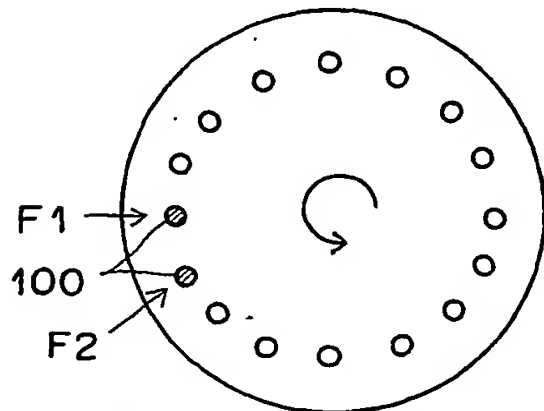


FIG. 34F

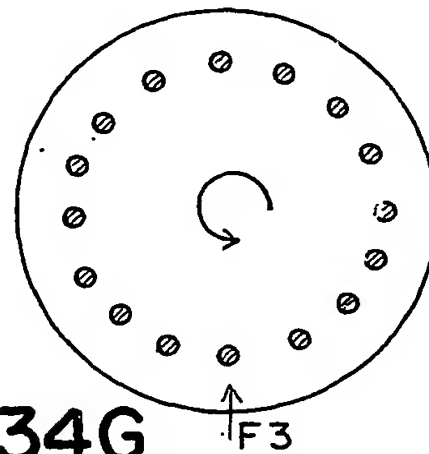


FIG. 34C

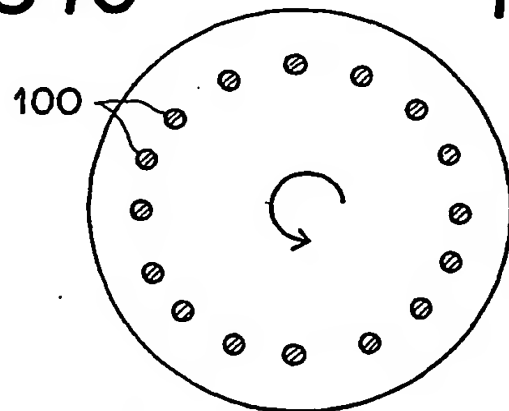


FIG. 34G

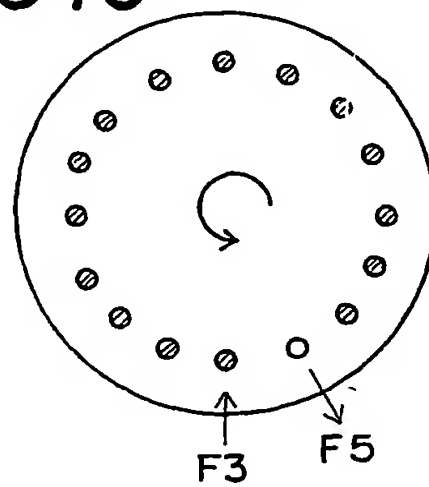
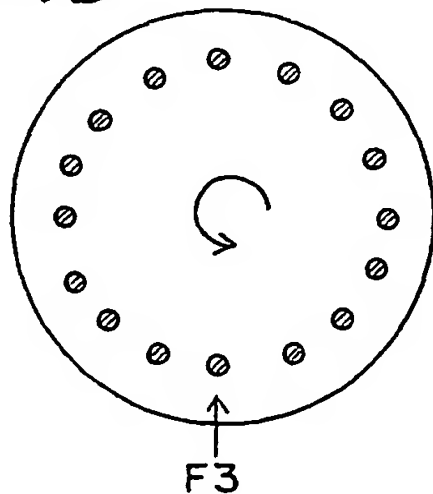


FIG. 34D



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G01N21/27, G01N35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N21/00-21/74, G01N35/00-35/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2001
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2001	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PATOLIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 3-115956, A (Ortho Diagnostic Syst Inc.), 16 May, 1991 (16.05.91), Full text & JP, 63-8560, A & JP, 1-282447, A & EP, 254430, A & US, 5017009, A & US, 4979821	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 61-226644, A (Toshiba Corporation), 08 October, 1986 (08.10.86), Full text (Family: none)	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 10-239233, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 11 September, 1998 (11.09.98), Full text (Family: none)	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 2000-65729, A (Nippon Laser Denshi K.K.), 03 March, 2000 (03.03.00), Full text (Family: none)	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 11-51857, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 26 February, 1999 (26.02.99), Full text (Family: none)	1-12, 14, 20-45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 June, 2001 (21.06.01)

Date of mailing of the international search report
03 July, 2001 (03.07.01)

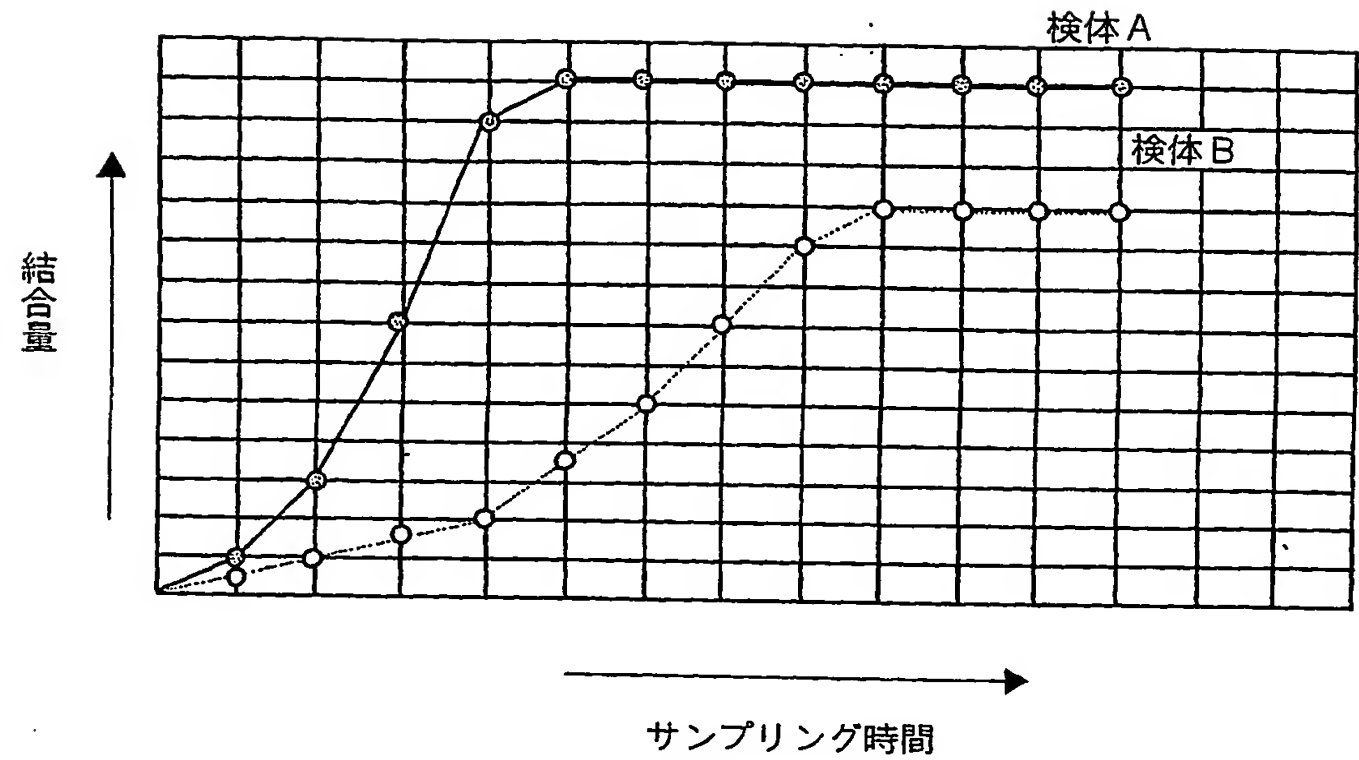
Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

F I G . 35




INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01998

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 10-281982, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 23 October, 1998 (23.10.98), Full text (Family: none)	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 10-300667, A (Shimadzu Corporation), 13 November, 1998 (13.11.98), Full text (Family: none)	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 7-159319, A (Satoshi KAWADA), 23 June, 1995 (23.06.95), Full text (Family: none)	20, 38
Y	JP, 10-281981, A (Laser Tec K.K.), 23 October, 1998 (23.10.98), Full text (Family: none)	20, 37, 38
Y	JP, 10-267841, A (Kokuritsu Shintai Shogaisha Rehabilitation Center Souchiyou), 09 October, 1998 (09.10.98), Full text (Family: none)	5, 6, 44
Y	JP, 2000-55805, A (Toto Ltd.), 25 February, 2000 (25.02.00), Full text (Family: none)	20, 21, 31-35, 42-44
Y	JP, 10-38800, A (Texas Instruments Inc.), 13 February, 1998 (13.02.98), Full text & EP, 797091, A	20, 21, 31-35, 42-44
Y	JP, 2000-66008, A (Ricoh Company, Ltd.), 03 March, 2000 (03.03.00), Full text (Family: none)	36
Y	JP, 10-339732, A (Hitachi, Ltd.), 22 December, 1998 (22.12.98), Full text (Family: none)	25-28
Y	JP, 10-339374, A (Hitachi, Ltd.), 22 December, 1998 (22.12.98), Full text (Family: none)	25, 26, 29
Y	JP, 8-43407, A (Shimadzu Corporation), 16 February, 1996 (16.02.96), Full text (Family: none)	10, 11
Y	JP, 5-5734, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 14 January, 1993 (14.01.93), Full text (Family: none)	10, 12

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ G01N21/27, G01N35/04		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ G01N21/00-21/74, G01N35/00-35/08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2001年 日本国登録実用新案公報 1994-2001年 日本国実用新案登録公報 1996-2001年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) PATOLIS		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 3-115956, A (オ-リ-ダ-イ-ク-ノ-ス-テ-ィ-ク-シ-ス-テ-ム-・-イ-ン-コ-ホ-レ-テ-ト) 16. 5月. 1991 (16. 05. 91) 全文 & J P, 63-8560, A & JP, 1-282447, A & EP, 254430, A & US, 5017009, A & US, 4979821	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 61-226644, A (株式会社東芝) 8. 10月. 1986 (08. 10. 86) 全文 ファミリーなし	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 10-239233, A (富士写真フイルム株式会社) 11. 9月. 1998 (11. 09. 98) 全文 ファミリー無し	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 2000-65729, A (日本レザ-電子株式会社) 3. 3月. 2000 (03. 03. 00) 全文 ファミリー無し	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 11-51857, A (富士写真フイルム株式会社) 26. 2月. 1999 (26. 02. 99) 全文 ファミリー無し	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 10-281982, A (富士写真フイルム株式会社) 23. 10月. 1998 (23. 10. 98) 全文 ファミリー無し	1-12, 14, 20-45
Y	JP, 10-300667, A (株式会社島津製作所) 13. 11月. 1998 (13. 11. 98) 全文 ファミリー無し	1-12, 14, 20-45
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	21. 06. 01	国際調査報告の発送日
		03.07.01
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員) 樋口 宗彦	
日本国特許庁 (ISA/JP)	2W 9118	
郵便番号100-8915	電話番号 03-3581-1101 内線 3290	
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 7-159319, A (河田聡) 23. 6月. 1995 (23. 06. 95) 全文 ファミリー無し	20, 38
Y	JP, 10-281981, A (レーザーテック株式会社) 23. 10月. 1998 (23. 10. 98) 全文 ファミリー無し	20, 37, 38
Y	JP, 10-267841, A (国立身体障害者リハビリテーションセンター) 9. 10月. 1998 (09. 10. 98) 全文 ファミリー無し	5, 6, 44
Y	JP, 2000-55805, A (東陶機器株式会社) 25. 2月. 2000 (25. 02. 00) 全文 ファミリー無し	20, 21, 31-35, 42-44
Y	JP, 10-38800, A (テキサス インスツルマンツ インコーポレイテッド) 13. 2月. 1998 (13. 02. 98) 全文 &EP, 797091, A	20, 21, 31-35, 42-44
Y	JP, 2000-66008, A (株式会社リコー) 3. 3月. 2000 (03. 03. 00) 全文 ファミリー無し	36
Y	JP, 10-339732, A (株式会社日立製作所) 22. 12月. 1998 (22. 12. 98) 全文 ファミリー無し	25-28
Y	JP, 10-339374, A (株式会社日立製作所) 22. 12月. 1998 (22. 12. 98) 全文 ファミリー無し	25, 26, 29
Y	JP, 8-43407, A (株式会社島津製作所) 16. 2月. 1996 (16. 02. 96) 全文 ファミリー無し	10, 11
Y	JP, 5-5734, A (富士写真フイルム株式会社) 14. 1月. 1993 (14. 01. 93) 全文 ファミリー無し	10, 12